

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202092013** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2021.02.26

(22) Дата подачи заявки  
2018.10.25

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*A61K 31/497* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 13/00* (2006.01)  
*A61P 19/00* (2006.01)

(54) **ПИРИДИНКАРБОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TRPC6**

(31) 62/577,883; 62/628,313

(32) 2017.10.27; 2018.02.09

(33) US

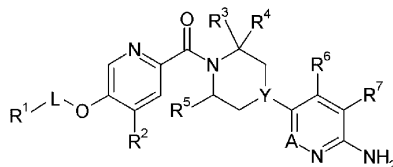
(62) 202091047; 2018.10.25

(71) Заявитель:  
**БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ  
(DE); ХАЙДРА БАЙОСАЙЕНСИЗ,  
ЭЛЭЛСИ (US)**

(72) Изобретатель:  
**Буйсу Тьерри, Готтшлинг Дирк,  
Хайне Никлас (DE), Смит Кинан  
Лана Луиз, Лоу Майкл Д., Разави  
Хоссейн, Сарко Кристофер Роланд  
(US), Сарпренант Саймон (CA),  
Такахаси Хиденори, Тернер Майкл  
Роберт, Ву Синьюань (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

и их фармацевтически приемлемым солям, где R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, A, Y и L имеют значение, определенное в настоящей заявке. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим эти соединения, к способам применения этих соединений в лечении различных заболеваний и расстройств, к способам получения этих соединений и к промежуточным соединениям, полезным в этих способах.

**A1**

**202092013**

**202092013**

**A1**

## **ПИРИДИНКАРБОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TRPC6**

### **Область, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим соединениям, композициям и способам для лечения сердечных и респираторных состояний, заболевания почек, заболевания печени, мышечной дистрофии, фиброзных расстройств, боли, ишемии или ишемического реперфузионного повреждения и рака, а также ингибирования ионного канала транзитного рецепторного потенциала С6 (TRPC6).

### **Предпосылки создания изобретения**

Различные белки ионных каналов существуют для опосредования потока ионов через клеточные мембраны. Подходящая экспрессия и функция белков ионных каналов необходима для поддержания клеточной функции, внутриклеточной коммуникации и т.п. Важным аспектом достижения клеточного гомеостаза является поддержание соответствующих концентраций ионов в различных типах клеток в процессе развития и в ответ на различные стимулы. Большое количество различных типов ионных каналов действуют для поддержания клеточного гомеостаза, перемещая ионы в клетки и из клеток через плазматическую мембрану и в клетках, путем перемещения ионов через мембраны внутриклеточных органелл, включая, например, эндоплазматический ретикулум, саркоплазматический ретикулум, митохондрии и эндоцитарные органеллы, включая эндосомы и лизосомы. Целый ряд заболеваний являются результатом дисрегуляции мембранного потенциала или аберрантная транспортировка кальция. Учитывая принципиальную важность ионных каналов в модуляции мембранного потенциала и потока ионов в клетках, идентификация средств, которые могут промотировать или ингибировать конкретные ионные каналы, представляет большой интерес в качестве исследовательских инструментов и в качестве возможных терапевтических средств.

Одним таким каналом является канал транзитного рецепторного потенциала С6 (TRPC6). TRPC6 относится к более крупному семейству TRP ионных каналов (см. Desai et al., 2005 Eur J Physiol 451:11-18; Clapham et al., 2001 Nat Neurosci 2:387-396; Clapham, 2003 Nature 426: 517-524; Clapham et al., 2002 IUPHAR Compendium). TRPC6 представляет собой проницаемый для кальция канал, в частности, неселективный кальций-проницаемый катионный канал. Помимо кальциевых ионов, TRPC6 каналы проницаемы для других катионов, например натрия. Таким образом, TRPC6 каналы модулируют не только концентрацию внутриклеточного кальция, но также мембранный потенциал путем модуляции потока катионов, включая кальциевые и натриевые ионы. Хотя неселективные катионные каналы, такие как TRPC6, модулируют, среди прочего, поток кальциевых ионов, они механистически отличны от потенциал-зависимых кальциевых каналов. Как правило, потенциал-зависимые кальциевые каналы отвечают на деполяризацию разности потенциалов через мембрану и могут открываться, обеспечивая возможность притока кальция из внеклеточной среды и быстрого повышения уровней или концентраций

внутриклеточного кальция. В отличие от этого, неселективные катионные каналы, такие как TRPC6, как правило, являются зависимыми от сигнальной трансдукции, имеют длительное действие и приводят к менее быстрым изменениям концентрации ионов. Они демонстрируют повышенную активность в ответ на продукцию вторичного мессенджера, диацилглицерина (Hofmann et al., 1999). Кроме того, TRPC6 может отвечать на изменения давления. Эти механистические различия сопровождаются структурными различиями между потенциал-зависимыми и проницаемыми для катионов каналами. Таким образом, хотя многие различные каналы обладают действием, регулирующим поток ионов и мембранный потенциал в различных типах клеток и в ответ на различные стимулы, важно понимать существенные структурные, функциональные и механистические различия между различными классами ионных каналов.

Функция TRPC6 связана, помимо прочего, с модуляцией мышечного тонуса. TRPC6 на высоком уровне экспрессируется в клетках гладких мышц, клетках гладких мышц сосудов, кардиомиоцитах, легочных артериях, аорте, сердце, печени, головном мозге и почках. Экспрессия TRPC6, наряду с экспериментами, проведенными на нокаутированных мышцах и клетках в культуре, позволяют предположить, что TRPC6 может служить полезной мишенью для лечения гипертензии и других сердечных и сосудистых состояний, преэклампсии.

Мутация в человеческом TRPC6 канале может вызывать очаговый сегментарный гломерулосклероз (FSGS) (Winn et al., 2005, Reiser et al., 2005). Эти мутации, которые, согласно сообщениям, являются мутациями с приобретением функции (Reiser et al., 2005), достаточны для индукции заболевания. Кроме того, повышенная экспрессия TRPC6 ассоциируется с нефротическим синдромом, липоидным нефрозом и диабетической нефропатией (Moller et al., 2006, Platovskaya et al., 2013, Thilo et al., 2011) или другими заболеваниями почек.

Учитывая его экспрессию и то, что он вовлечен в передачу сигналов TGF- $\beta$ , также считают, что TRPC6 имеет важное значение при респираторных заболеваниях, рестенозе, заболеваниях печени, мышечной дистрофии, фиброзных расстройствах, боли, ишемии и ишемическом реперфузионном повреждении и некоторых формах рака.

Yue et al. изучали роль TRPC6 каналов в опосредовании пролиферации клеток гладких мышц легочной артерии, что может привести к идиопатической легочной артериальной гипертензии (IPAH). Гипертрофия медиального слоя сосудов легких, вызываемая чрезмерной пролиферацией клеток гладких мышц легочной артерии (PASMC), является основной причиной повышенного сопротивления легочных сосудов у пациентов с IPAH. Авторы обнаружили, что TRPC6 был высоко экспрессирован, а TRPC3 был минимально экспрессирован в PASMC из здоровой легочной ткани. Однако в ткани легких пациентов с IPAH экспрессия мРНК и белка TRPC3 и TRPC6 была значительно повышена по сравнению с их экспрессией у нормотензивных пациентов. Кроме того, пролиферация клеток PASMC, полученных от пациентов с IPAH, была заметно снижена после инкубации с мРНК TRPC6. На основании этих результатов авторы пришли к

выводу, что TRPC6 может играть важную роль в опосредовании правильной пролиферации PASMC, и что нарушение регуляции TRPC6 может приводить к усилению пролиферации PASMC и гипертрофии медиального слоя сосудов легких, наблюдаемой у пациентов с ИАН (Yu et al., 2004 Proc Natl Acad Sci 101 (38): 13861-6). Дополнительным подтверждением является наблюдение, что у пациентов с ИАН частота однонуклеотидного полиморфизма в промоторе TRPC6, который увеличивает экспрессию, была значительно выше, чем у здоровых субъектов (Yue et al., 2009 Circulation 119: 2313-22).

Дополнительные доказательства, свидетельствующие о нарушении регуляции TRPC6 при ИАН, получены при исследовании бозентана, двойного блокатора рецепторов эндотелина, который клинически использовался для лечения ИАН. Этот ингибитор уменьшает пролиферацию PASMC, но механизм, посредством которого это происходит, неясен. Интересно, что бозентан уменьшает пролиферацию PASMC, а также снижает экспрессию TRPC6 в легочной ткани пациентов с ИАН (Kunichika et al., 2004 Am J Respir Crit Care Med 170(10):1101-7).

Хроническое воздействие сигаретного дыма (CS) на крыс приводило к увеличению экспрессии мРНК и белка TRPC6 в дистальных легочных артериях, и аналогичные эффекты наблюдались при использовании PASMC *in vitro*. Обработка никотином культивируемых крысиных PASMC усиливала экспрессию TRPC6 и повышала уровни внутриклеточного кальция, оба этих показателя снижались путем сайленсинга мРНК TRPC6 (Wang et al., 2014 Am. Physiol Cell Physiol 306:C364-73). Эти результаты указывают на роль TRPC6 в CS-индуцированном повреждении легких.

Данные подтверждают роль TRPC6 в дополнительных легочных расстройствах. Было обнаружено, что в альвеолярных макрофагах пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) экспрессия TRPC6 повышена по сравнению с контрольной группой (Finney-Hayward et al., 2010 Am. J Respir Cell Mol Biol 43:296-304). В эпителиальных клетках муковисцидоза человека TRPC6-опосредованный приток кальция аномально увеличивается и может способствовать гиперсекреции слизи. мРНК-TRPC6 может уменьшать этот аномальный приток кальция (Antigny et al. 2011 Am J Resp Cell Mol Biol, 44:83-90). В фибробластах легких мыши профибротическая активность PDGF зависит от активации TRPC6, что позволяет предположить, что ингибирование TRPC6 могло бы уменьшить фиброз легких (Lei et al., 2014 Biomaterials 35:2868-77). Роль TRPC6 в функции легочных эндотелиальных клеток была продемонстрирована на мышинных легочных моделях с индуцированным ишемией/реперфузией отеком и липополисахарид-индуцированным воспалением, при котором дефицит TRPC6 был способен снижать острое повреждение легких путем сохранения эндотелиальной барьерной функции (Weissmann et al., 2011 Nat Comm, 3:649-58 и Tauseef et al., 2012, J Exp Med 209:1953-68).

Недавние исследования также указывают на роль TRPC6 в других сердечных заболеваниях, включая сердечную гипертрофию. Сердца пациентов с дилатационной кардиомиопатией имеют повышенную экспрессию мРНК TRPC6 по сравнению с

нормальными сердцами (Kuwahara et al., 2006 J Clin Invest 116:3114-26). В мышечных моделях гипертрофии сердца уровни мРНК TRPC6 в сердце повышаются вследствие перегрузки давлением (Kuwahara et al., 2006 J Clin Invest 116:3114-26), длительного лечения изопротеренолом (Xie et al., 2012 Nat Commun 3:1238) и уремической кардиомиопатии, индуцированной частичной нефрэктомией (Xie et al., 2015 J Am Soc Nephrol 26:1150-60). Кроме того, специфическая для сердца сверхэкспрессия TRPC6 в кардиомиоцитах трансгенных мышей индуцировала гипертрофию сердца и преждевременную смерть (Kuwahara et al., 2006 J Clin Invest 116:3114-26).

Wu et al. обнаружили, что трансгенные мыши, экспрессирующие доминантно-отрицательный TRPC6 кардиоспецифическим образом, имели ослабленный гипертрофический ответ сердца после инфузии нейроэндокринных агонистов или моделирования перегрузки давлением, что указывает на то, что TRPC6 является компонентом канальных комплексов, которые являются важными медиаторами гипертрофии (Wu et al., 2010 Proc Natl Acad Sci. 107:7000-05). Низкомолекулярные лекарственные средства, нацеленные на TRPC6, также недавно начали подавать надежды, что касается лечения сердечных заболеваний. Например, Seo et al. продемонстрировали, что антагонисты TRPC6 и TRPC3 (GSK2332255B и GSK833503A) демонстрируют дозозависимое ингибирование передачи сигналов клеточной гипертрофии в миоцитах сердца новорожденных и взрослых (Seo et al., 2014 Proc Natl Acad Sci 111:1551-1556). Подобным образом, TRPC6-дефицитные мыши были защищены от изопротеренол-индуцированной гипертрофии сердца (Xie et al., 2012 Nat Commun 3:1238).

Снижение активности TRPC6 может быть полезным для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *In vitro*, атеропротекторное напряжение сдвига индуцирует повышение уровней мРНК TRPC6 в эндотелиальных клетках сосудов человека (EC) по сравнению с условиями атеропротекторного потока (Thilo, et al., 2012 Hypertension 59:1232-40). Миграция EC важна для заживления после повреждения артерии, и лизофосфатидилхолин-опосредованное ингибирование миграции EC предотвращалось *in vitro* в клетках мышей с дефицитом TRPC6. Кроме того, диета с высоким содержанием холестерина в сочетании с повреждением сонной артерии не нарушала заживление у мышей с дефицитом TRPC6 по сравнению с контрольными животными дикого типа (Rosembaum et al., 2015 J Vasc Surg 62:1040-47 и Chaudhuri et al., 2008 Mol Biol Cell 19:3203-11). Подобным образом, индуцированное баллонной дилатацией повреждение внутренних грудных артерий человека *ex vivo* приводило к повышенным уровням мРНК TRPC6 по сравнению с недилатированными артериями (Bergdahl et al., 2005, Am J Physiol Cell Physiol 288:C872-80). Апоптоз эндотелиальных клеток вовлечен в инициацию и прогрессирование атеросклеротических поражений, и было показано, что индуцированный окисленными липопротеинами низкой плотности апоптоз EC аорты человека зависит от TRPC6 (Zhang et al., 2015 Sci Rep 5:9401-10). В крысиной модели ишемии переднего мозга уровни мРНК TRPC6 были повышены в сосудистых SMC и коррелировали с уменьшением мозгового кровотока (Johannson et al., 2015 Acta Physiol

214: 376-89).

Исследования, проведенные Reiser, Winn и Schlöndorff, идентифицировали мутации в TRPC6 у пациентов как являющиеся причиной при FSGS (Reiser et al., 2005 *Nature Genet* 37: 739-744; Winn et al., 2005 *Science* 308:1801-1804; Schlöndorff et al., 2009 *Am J Physiol Cell Physiol* 296:C558-69). Последующие исследования выявили дополнительные мутации TRPC6, связанные со стероид-резистентным нефротическим синдромом (C. Sadowski et al., 2014 *J Am Soc Nephrol* 26:1279-89). Дальнейшие исследования показали, что TRPC6 важен для нормальной функции подоцитов, контролируя приток кальция и ядерный фактор активации активированных Т-клеток, где повышенный ток через канал связан с повреждением почек и индукцией протеинурии (Moller et al., 2007 *J Am Soc. Nephrol* 18:29-36 и Schlöndorff et al., 2009 *Am J Physiol Cell Physiol* 296:C558-69). В дополнение к мутациям приобретения функции было показано, что экспрессия TRPC6 повышена при хронических заболеваниях почек человека, включая FSGS, липоидный нефроз, мембранный гломерулонефрит и диабетическую нефропатию (Moller et al., 2007 *J Am Soc Nephrol* 18:29-36 и Thilo et al., 2011, *Nephrol. Dial. Transplant* 27:921-9), а также в мышинной модели повреждения подоцитов (Moller et al., 2007 *J Am Soc Nephrol* 18:29-36). Было показано, что у мышей с дефицитом TRPC6 наблюдается пониженная ангиотензин II (Ang II)-индуцированная альбуминурия, (Eckel et al., 2011 *J Am Soc Nephrol* 22:526-35), тогда как специфическая для трансгенных подоцитов экспрессия мутаций человеческого GoF у мышей вызывает альбуминурию и поражения клубочков (Krall et al., 2010 *PLoS ONE* e12859 и Canales et al., 2015 *Brit J Medicine Med Res* 5:1198-1212). Следовательно, ингибирование TRPC6 может быть полезным при лечении хронических заболеваний почек. Эти данные не только позволяют предположить, что TRPC6 обычно функционирует для поддержания нормальной функции почек, но также указывают на то, что TRPC6 является специфической причиной по меньшей мере некоторых случаев FSGS. Исходя из вероятной роли TRPC6 в функции почек, соединения-ингибиторы TRPC6 можно использовать для лечения или облегчения хронических почечных заболеваний или состояний, вызванных (полностью или частично) дисфункцией TRPC6. Кроме того, соединения-ингибиторы TRPC6 можно использовать для лечения или облегчения симптомов заболеваний почек (например, гипертензии, протеинурии и т.д.), независимо от причины заболевания.

TRPC6 экспрессируется в миометрии и плаценте во время беременности (Ku et al., 2006 *J Soc Gynecol Investig* 13:217-225; Clarson et al., 2003 *J Physiol* 550: 515-528). Как таковой, TRPC6 может способствовать поддержанию правильного миогенного тонуса в плаценте и/или поддержанию подходящего внутриутробного и материнского артериального давления во время беременности.

Недавно появились данные, свидетельствующие о причастности TRPC6 к определенным формам рака. Несколько групп установили, что экспрессия TRPC6 повышена в клетках, взятых у пациентов с мультиформной глиобластомой, наиболее частым и неизлечимым типом рака головного мозга (Chigurupati, et al., 2010 *Cancer Res*,

70:418-427; Ding et al., 2010 *J. Natl Cancer Inst.* 102:1052-1068). Аналогично, Ding et al. обнаружили повышенные уровни TRPC6 в клетках глиомы человека, и ингибирование TRPC6 фармакологически или при помощи доминантно-негативного мутанта подавляло рост клеток *in vitro*. В двух моделях ксенотрансплантата глиом человека лентивирус-опосредованная экспрессия доминантно-негативного TRPC6 в опухолевых клетках перед подкожной или интракраниальной имплантацией уменьшала объем опухоли по сравнению с контролями (Ding et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 2010, 102, 1052-1068). Также было обнаружено, что повышенные уровни TRPC6 связаны с раком шейки матки (Wan et al., 2012 *Onco Targets Ther* 5:171-176), раком молочной железы (Dhennin-Duthille et al., 2011 *Cell Physiol Biochem* 28:813-822), почечно-клеточной карциномой (Song et al, 2013 *Mol Biol Rep* 40:5115-5122), плоскоклеточной карциномой головы и шеи (de Quiros, et al. 2013 *BMC Cancer* 13:116-127) и плоскоклеточной карциномой пищевода (Zhang et al. al., 2013, *Med Oncol* 30:607), среди прочих. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы было продемонстрировано, что доксорубин, гипоксия и ионизирующее излучение увеличивают экспрессию мРНК TRPC6, и что TRPC6 обнаруживается на более высоких уровнях в тканях опухоли, чем в не вовлеченных тканях. Повышенный уровень TRPC6 был связан с лекарственной резистентностью, которая была снижена путем сайленсинга РНК TRPC6 *in vitro*. Лентивирусная доставка TRPC6-специфической короткой шпилечной РНК в опухолевые клетки Huh7 перед имплантацией в мышинной модели подкожного ксенотрансплантата снижала рост опухоли и сенсibiliзировала опухоли к доксорубину (Wen et al., 2016 *Sci Rep* 6:23269). Эти результаты показывают, что TRPC6 может быть многообещающей терапевтической мишенью для лечения рака.

Заболевания печени, включая неалкогольный стеатогепатит, можно лечить путем снижения активности TRPC6. Гипоксия увеличивала экспрессию TRPC6 в линии звездчатых клеток печени человека по сравнению с нормоксическими условиями. При использовании этих клеток сайленсинг РНК TRPC6 приводил к даун-регуляции транскриптов для альфа-актина гладких мышц и коллагена 1A1, которые оба связаны с фиброзом, в ответ на гипоксию (Iyer et al., 2015 *Exp Cell Res* 336:66-75).

Ингибирование TRPC6 может принести пользу пациентам с мышечной дистрофией Дюшенна (DMD). В *mdx/utrn<sup>+/-</sup>* модели DMD с использованием выделенных кардиомиоцитов дефицит TRPC6 восстанавливал стресс-стимулированную сократительную способность и транзитный ответ кальция до нормальных уровней по сравнению с мышцами, имеющими ген TRPC6 дикого типа, что дает основание предположить, что ингибирование TRPC6 сохранит сердечную функцию у пациентов с DMD (Seo et al., 2014 *Circ Res* 114:823-32).

Фиброзные расстройства можно лечить ингибиторами TRPC6. Сверхэкспрессия TRPC6 индуцировала активацию миофибробластов, тогда как делеция TRPC6 снижала трансформацию миофибробластов, индуцированную трансформирующим фактором роста бета. Кроме того, мышцы с дефицитом TRPC6 продемонстрировали снижение заживления кожных и сердечных ран (Davis et al., 2012 *Dev Cell* 23:705-15).

Ингибиторы TRPC6 могут быть полезны для лечения боли. Спинальная доставка антисмысловых олигонуклеотидов TRPC6 снижала гипералгезию, индуцированную механическими, гипотоническими и термическими стимулами, в доклинических моделях боли (Alessandri-Haber et al., 2009 J Neurosci 29:6217-28).

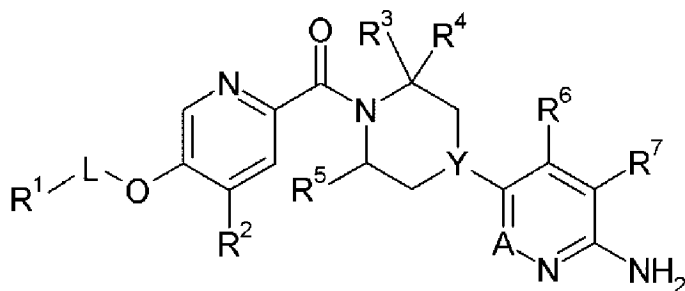
Модуляция функции TRPC6 обеспечивает средства для модуляции гомеостаза кальция, гомеостаза натрия, внутриклеточных уровней кальция, поляризации мембран (мембранный потенциал покоя) и/или уровней катионов в клетке. Соединения, которые могут модулировать одну или несколько функций TRPC6, полезны во многих аспектах, включая, но не ограничиваясь этим, поддержание гомеостаза кальция; поддержание гомеостаза натрия; модуляцию уровней внутриклеточного кальция; модуляцию мембранной поляризации (мембранного потенциала); модуляцию уровней катионов; и/или лечение или профилактику заболеваний, расстройств или состояний, связанных с гомеостазом кальция, гомеостазом натрия, дисгомеостазом кальция или натрия или мембранной поляризацией/гиперполяризацией (включая гипо- и гипервозбудимость), и/или лечение или профилактику заболеваний, расстройств или состояний, связанных с регуляцией или дисрегуляцией экспрессии или функции TRPC6.

Существует потребность в высокоселективных антагонистах TRPC6 для лечения заболеваний или расстройств, которые можно облегчить путем модуляции TRPC6.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает новые соединения, которые модулируют TRPC6 и, таким образом, являются полезными для лечения ряда заболеваний и расстройств, которые можно облегчить путем модуляции TRPC6, включая гипертензию, преэклампсию, рестеноз, сердечное или респираторное состояние, заболевание почек, заболевание печени, мышечную дистрофию, фиброзные расстройства, боль, ишемию или ишемическое реперфузионное повреждение и рак. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим эти соединения, к способам применения этих соединений в лечении различных заболеваний и расстройств, к способам получения этих соединений и к промежуточным соединениям, полезным в этих способах.

В одном варианте осуществления (вариант осуществления 1) изобретение относится к соединению формулы (I),



(I)

где

L отсутствует или представляет собой метилен или этилен;



Y представляет собой СН или N;

A представляет собой СН или N;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из:

C<sub>1-6</sub>-алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила и ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкила;

фенила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из CF<sub>3</sub>, галогена, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкила, ОС<sub>1-6</sub>-алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена; и

C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C<sub>1-6</sub>-алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>-алкила, OCF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, ОС<sub>1-6</sub>-алкила, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкила; где каждый из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкила группы R<sup>3</sup> необязательно может быть замещен одной-тремя группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, ОС<sub>1-6</sub>-алкила, SC<sub>1-6</sub>-алкила, N(C<sub>1-6</sub>-алкил)<sub>2</sub>; и где один-три атома углерода C<sub>1-6</sub>-алкила группы R<sup>3</sup> необязательно могут быть замещены одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из NH, N(C<sub>1-6</sub>-алкил), O и S;

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый независимо выбран из группы, состоящей из H или C<sub>1-6</sub>-алкила;

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> могут вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяться с образованием 3-9-членного карбоциклического кольца, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или

R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup> могут вместе образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>-алкила, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, ОС<sub>1-6</sub>-алкила и ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкила;

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и ОС<sub>1-6</sub>-алкила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 2) изобретение относится к соединению в соответствии с первым вариантом осуществления, описанным выше, где

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из:

C<sub>1-6</sub>-алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила;

фенила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из CF<sub>3</sub>, галогена, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкила и ОС<sub>1-6</sub>-алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена; и

$C_{3-6}$ -циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 галогеновыми группами;

$R^2$  представляет собой  $OC_{1-6}$ -алкил;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ -алкила, необязательно замещенного OH или  $OC_{1-6}$ -алкилом,

$R^4$  представляет собой H;

$R^5$  представляет собой H;

$R^3$  и  $R^4$  могут вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяться с образованием 3-9-членного карбоциклического кольца, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N и O; или

$R^3$  и  $R^5$  могут вместе образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N и O;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ -алкила,  $OC_{1-6}$ -алкила и  $OC_{3-6}$ -циклоалкила,

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и  $OC_{1-6}$ -алкила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 3), изобретение относится к соединению в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, описанным выше, где

A представляет собой CH и Y представляет собой N; или

A представляет собой CH и Y представляет собой CH; или

A представляет собой N и Y представляет собой CH;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 4), изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, описанным выше, где

$R^1$  выбран из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного группой, выбранной из группы, состоящей из  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , галогена,  $OC_{3-6}$ -циклоалкила и  $OC_{1-6}$ -алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена; и,

$R^2$  представляет собой  $OC_{1-6}$ -алкил;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ -алкила, необязательно замещенного OH или  $OC_{1-6}$ -алкилом;

$R^4$  представляет собой H;

$R^5$  представляет собой H;

$R^3$  и  $R^4$  могут вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяться с образованием 3-9-членного карбоциклического кольца, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O; или

$R^3$  и  $R^5$  могут вместе образовывать 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N и O;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ -алкила,  $OC_{1-6}$ -алкила и  $OC_{3-6}$ -циклоалкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и  $OC_{1-6}$ алкила;  
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 5), изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, описанным выше, где

$R^1$  выбран из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного группой, выбранной из группы, состоящей из  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , F и метокси;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из метокси или этокси;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, 2-гидроксиметила, метоксиметила, 1-гидроксиэтила;

$R^4$  представляет собой H;

$R^5$  представляет собой H;

или

$R^3$  представляет собой этил, и  $R^3$  и  $R^4$  объединяются с образованием спироциклического кольца;

или

$R^3$  представляет собой этил или метоксиметил, и  $R^3$  и  $R^5$  объединяются с образованием бициклического кольца;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из H, метила, метокси, этокси, пропокси и циклилпропилокси;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и метокси;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 6) изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, описанным выше, где

$R^1$  вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из фенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-изопропоксифенила, 4-трифторметилфенила, 4-дифторметоксифенила 4-циклопропилоксифенила, циклопропила, циклопентила, циклогексила, бензила, 2-фторбензила и фенилэтила;

$R^2$  представляет собой метокси или этокси;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 7), изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, описанным выше, где

Y представляет собой CH и A представляет собой N;

$R^1$  вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из фенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-изопропоксифенила, 4-трифторметилфенила, 4-дифторметоксифенила 4-циклопропилоксифенила, бензила, 2-фторбензила и фенилэтила;

$R^2$  представляет собой метокси или этокси;

$R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой H;  
 $R^6$  представляет собой H, метил, метокси или этокси;  
 $R^7$  представляет собой H;  
 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 8) изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, описанным выше, где

Y представляет собой CH и A представляет собой CH;

$R^1$  вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из фенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-трифторметилфенила, циклопентила, циклогексила, бензила, 2-фторбензила, фенилэтила;

$R^2$  представляет собой метокси или этокси;  
 $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой H;  
 $R^6$  представляет собой H, метил, метокси или этокси;  
 $R^7$  представляет собой H;  
 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 9), изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, описанным выше, где

Y представляет собой N и A представляет собой CH;

$R^1$  вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из фенила и 4-фторфенила;

$R^2$  представляет собой метокси;  
 $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, 2-гидроксиметила и гидроксиэтила,  
 $R^4$  представляет собой H;  
 $R^5$  представляет собой H;  
 $R^3$  и  $R^4$  могут объединяться с образованием спироциклического кольца;  
 или  
 $R^3$  и  $R^5$  могут объединяться с образованием бициклического кольца;  
 $R^6$  выбран из группы, состоящей из H и метокси;  
 $R^7$  представляет собой H;  
 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 10) изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, описанным выше, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и  $C_{3-6}$ -циклоалкила;

$R^2$  представляет собой  $OC_{1-6}$ -алкил;  
 $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой H;  
 $R^6$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ -алкила и  $OC_{1-6}$ -алкила;

$R^7$  представляет собой H;  
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 11) изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 и 10, описанным выше, где

$R^1$  вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из этила, пропила, изопропила, изобутила, циклопропилметила, циклобутилметила, 2,2-диметилпропила, 1-метилциклопропилметила, 1-фторметилциклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 2-циклопропилэтила, циклопентила, циклогексила, 2,2-дифторциклобутилметила, 3,3-дифторциклобутилметила, 3-(трифторметил)циклобутилметила и 3,3,3-трифтор-2-метил-пропила;

$R^2$  представляет собой метокси;  
 $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой H;  
 $R^6$  выбран из группы, состоящей из H, метила и метокси;  
 $R^7$  представляет собой H;  
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 12) изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, 10 и 11, описанным выше, где

Y представляет собой CH и A представляет собой N;

$R^1$  вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из пропила, изопропила, изобутила, циклопропилметила, циклобутилметила, 2,2-диметилпропила, 1-циклопропилэтила, 2-циклопропилэтила и циклогексила;

$R^2$  представляет собой метокси;  
 $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой H;  
 $R^6$  выбран из группы, состоящей из H, метила и метокси;  
 $R^7$  представляет собой H;  
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 13) изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, 10 и 11, описанным выше, где

Y представляет собой CH и A представляет собой CH;

$R^1$  вместе с L представляют собой группу, выбранную из группы, состоящей из этила, пропила, изопропила, изобутила, циклопропилметила, циклобутилметила, 2,2-диметилпропила, 1-метилциклопропилметила, 1-фторметилциклопропилметила, 1-циклопропилэтила, 2-циклопропилэтила, циклопентила, циклогексила, 2,2-дифторциклобутилметила, 3,3-дифторциклобутилметила, 3-(трифторметил)циклобутилметила и 3,3,3-трифтор-2-метил-пропила;

$R^2$  представляет собой метокси;  
 $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой H;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из H, метила и метокси;

$R^7$  представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 14) изобретение относится к соединению в соответствии с вариантом осуществления 1, описанным выше, где

$R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием 3-членного карбоциклического кольца;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 15) изобретение относится к соединению в соответствии с вариантом осуществления 1, описанным выше, где

$R^3$  и  $R^5$  вместе образуют 3-9-членное бициклическое кольцо, которое необязательно может содержать один-два гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, и

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 16) изобретение относится к соединению в соответствии с вариантом осуществления 1, описанным выше, где

Y представляет собой C;

A представляет собой N;

$R^2$  представляет собой  $OCH_3$ ; и

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^7$  каждый представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 17) изобретение относится к соединению в соответствии с вариантом осуществления 1 или 16, описанным выше, где

L отсутствует;

$R^1$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $CF_3$ , галогена,  $C_{3-6}$ -циклоалкила,  $OC_{3-6}$ -циклоалкила,  $OC_{1-6}$ -алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена; и

$R^6$  представляет собой H; или  $OCH_3$ ;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 18) изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 или 16, описанным выше, где

$R^1$  выбран из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $CF_3$ , галогена,  $OC_{3-6}$ -циклоалкила и  $OC_{1-6}$ -алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена;

$R^2$  представляет собой  $OCH_3$  или  $OCH_2CH_3$ ;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  каждый представляет собой H; и  
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 19) изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 или 16, описанным выше, где

$R^1$  выбран из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $CF_3$ , галогена,  $OS_3$ -циклоалкила и  $OS_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена;

$R^2$  представляет собой  $OCH_3$  или  $OCH_2CH_3$ ;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^7$  каждый представляет собой H;

$R^6$  представляет собой  $CH_3$  или  $OCH_3$ ;

Y представляет собой CH; и

A представляет собой N;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 20) изобретение относится к любому из вариантов осуществления 1 или 16-19, где L отсутствует;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 21) изобретение относится к соединению в соответствии с вариантом осуществления 1, описанным выше, где соединение выбрано из группы, состоящей из любого из соединений 1-95 в Таблице 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 22) изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей любое из соединений в соответствии с вариантами осуществления 1-21, описанными выше, или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 23) изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, которое можно облегчить путем ингибирования TRPC6, включающему введение терапевтически эффективного количества любого из соединений в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-21, описанным выше, или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 24) изобретение относится к способу в соответствии с вариантом осуществления 23, где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из гипертрофии сердца, ишемии, ишемического реперфузионного повреждения, гипертензии, легочной артериальной гипертензии, идиопатической легочной артериальной гипертензии, рестеноза, хронического обструктивного заболевания легких, кистозного фиброза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, амиотрофического бокового склероза (ALS), индуцированных травмами мозговых нарушений, астмы, хронического

обструктивного заболевания легких, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, мышечной дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна, преэклампсии и индуцированной беременностью гипертензии, неалкогольного стеатогепатита, липоидного нефроза, фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), нефротического синдрома, диабетической нефропатии или диабетического почечного заболевания (DKD), почечной недостаточности, терминальной хронической почечной недостаточности, ишемии или ишемического реперфузионного повреждения, рака, IPF (идиопатический фиброз легких), ARDS (острый респираторный дистресс-синдром), эмфиземы и диабета.

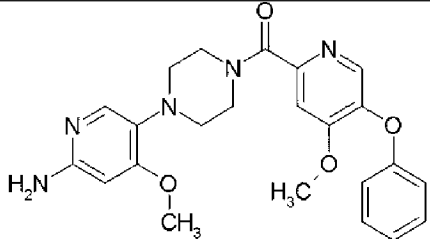
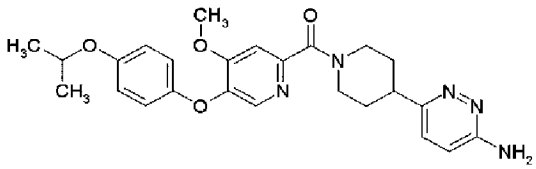
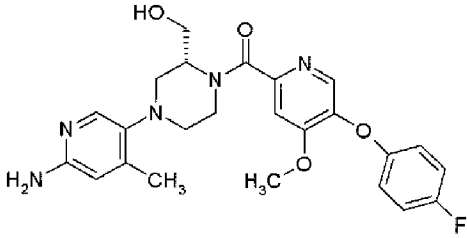
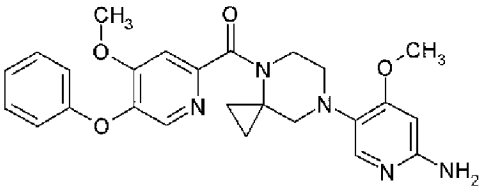
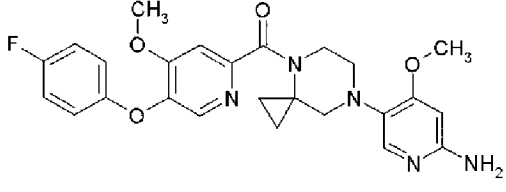
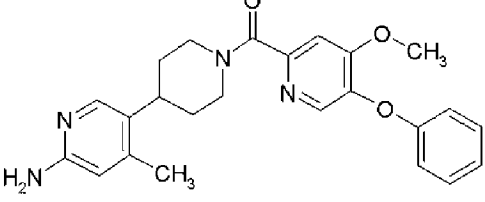
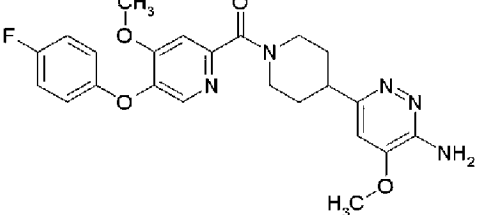
### Подробное описание изобретения

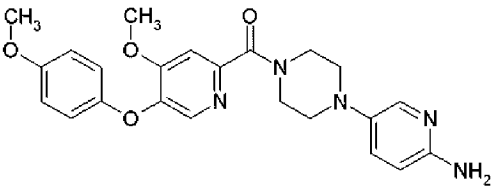
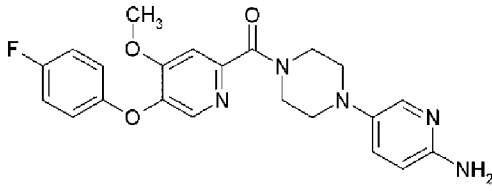
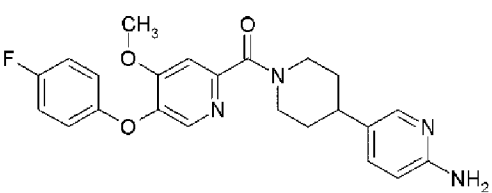
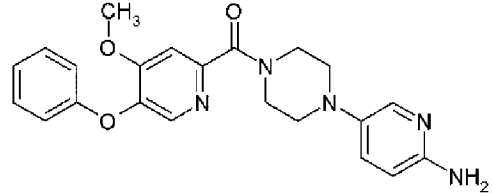
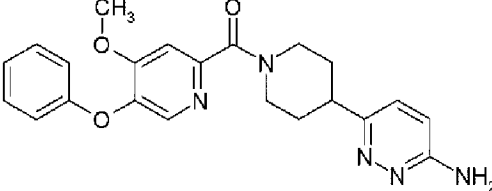
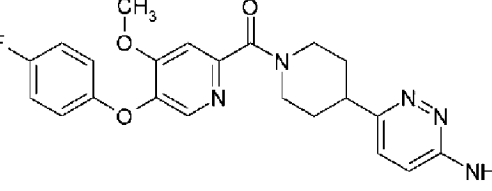
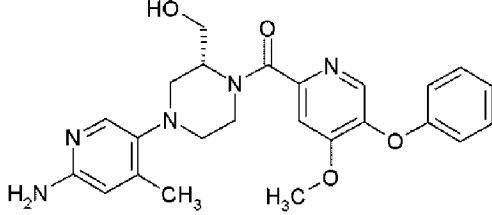
Таблица 1 показывает соединения по изобретению, которые можно получить в соответствии со схемами синтеза и примерами, показанными в разделе “Примеры синтеза” ниже, и способами, известными из уровня техники.

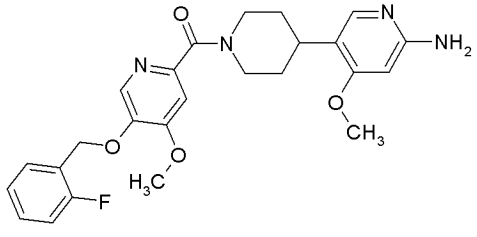
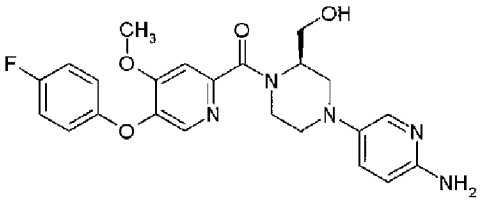
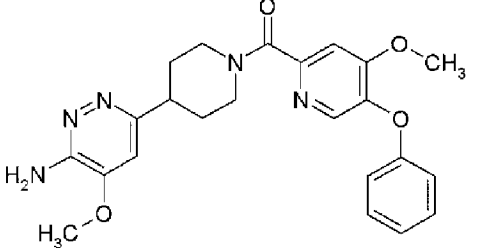
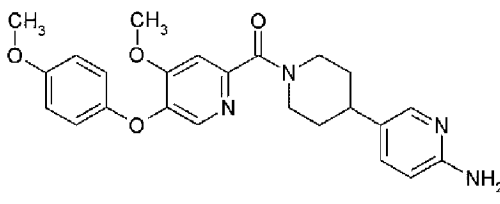
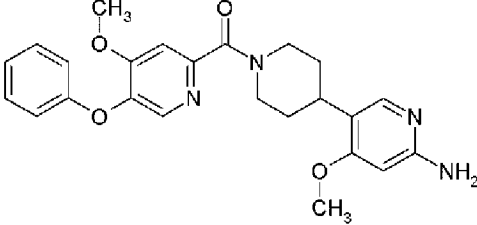
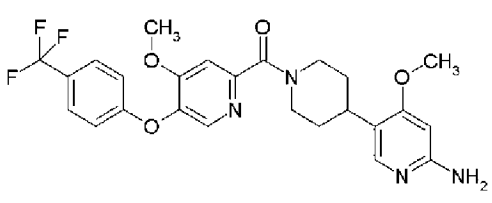
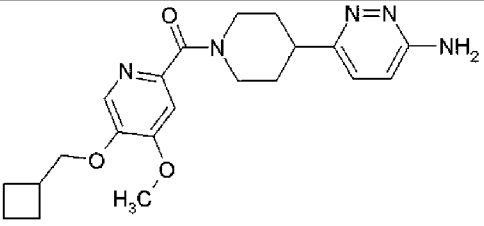
Таблица 1

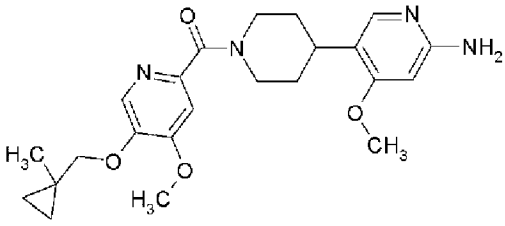
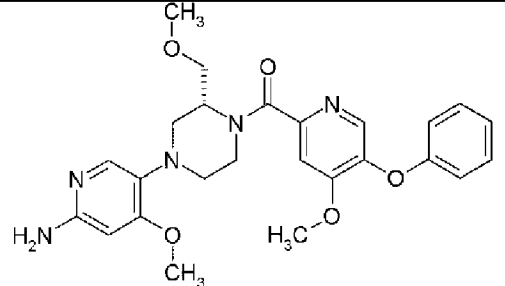
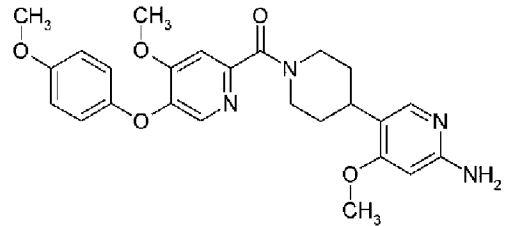
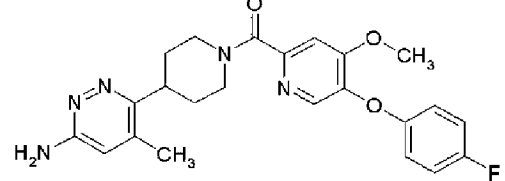
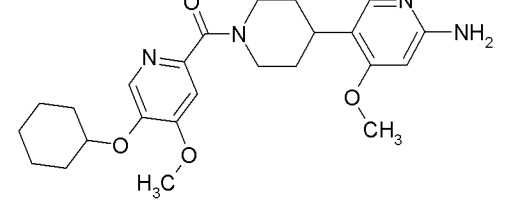
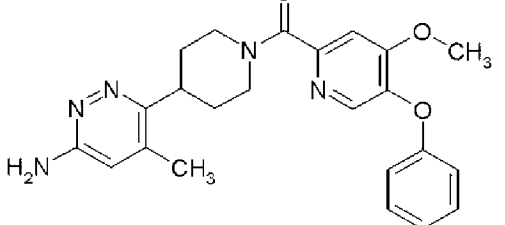
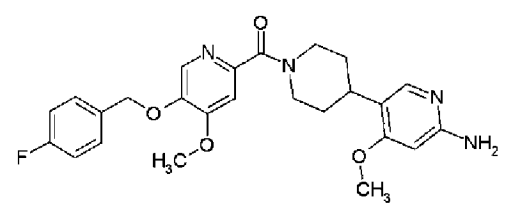
Соед. №	Структура	Название соединения
1		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
2		(6-Амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
3		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
4		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

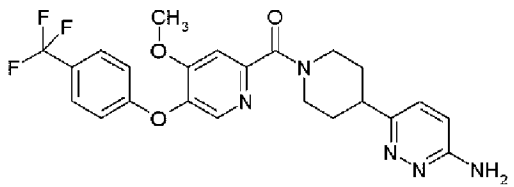
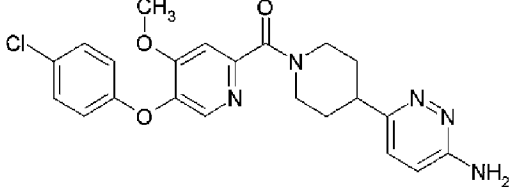
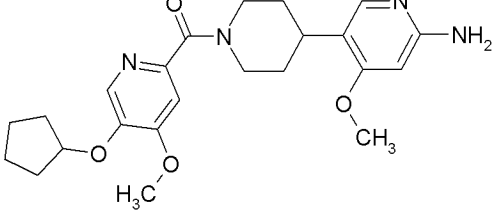
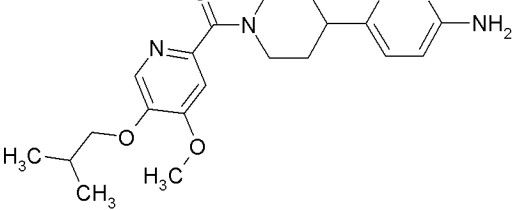
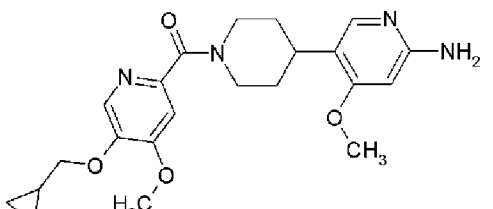
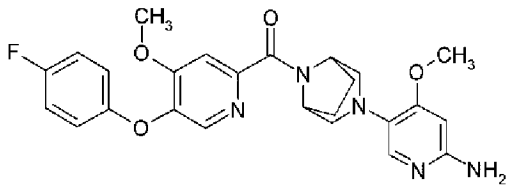
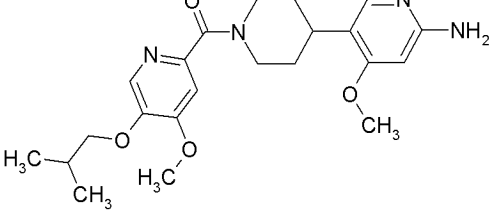


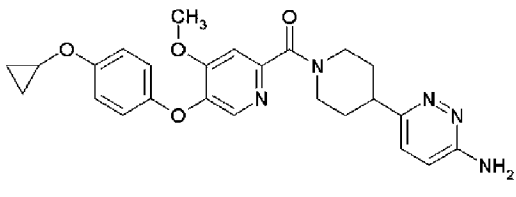
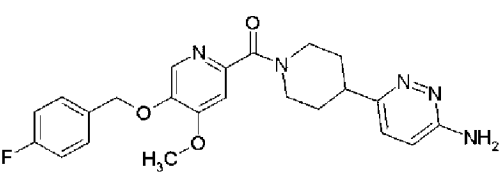
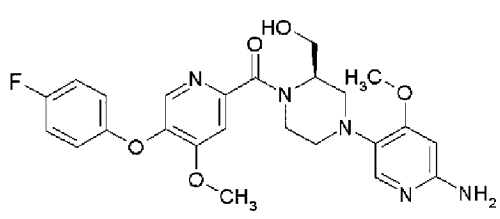
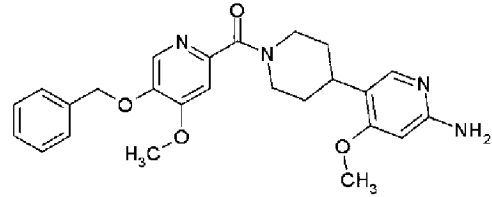
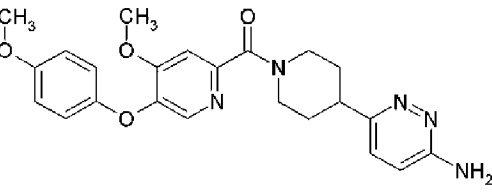
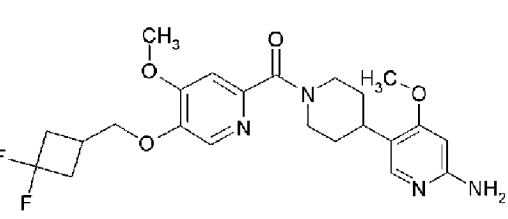
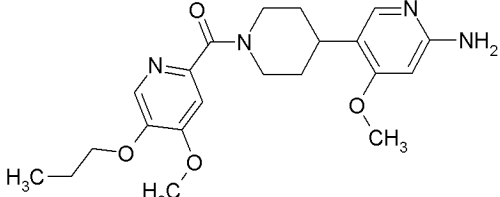
5		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
6		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-изопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
7		[( <i>R</i> )-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
8		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диаза-спиро[2.5]окт-4-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
9		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диаза-спиро[2.5]окт-4-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
10		(6-Амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
11		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

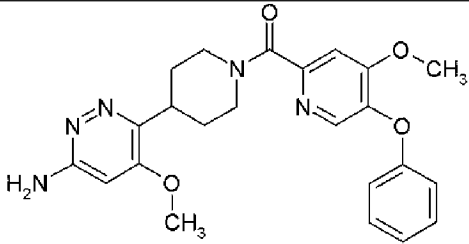
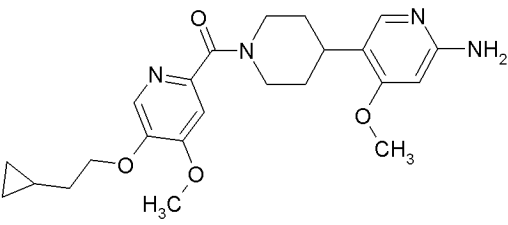
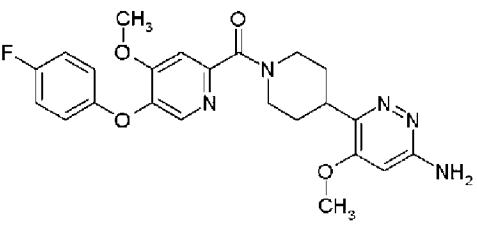
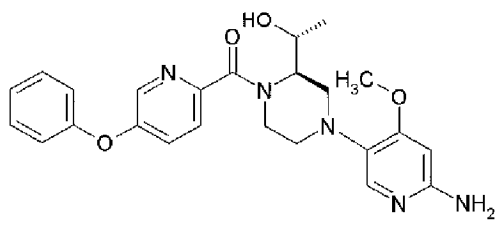
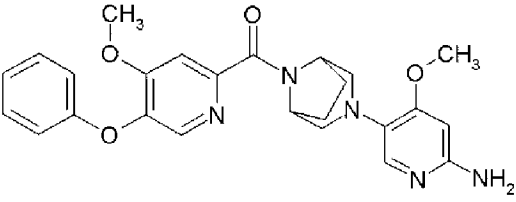
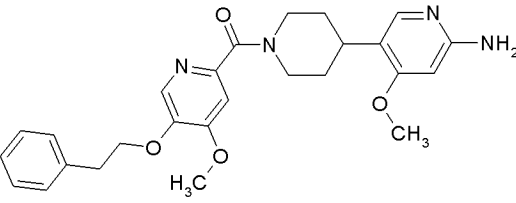
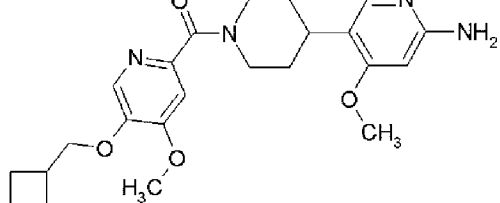
12		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
13		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
14		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
15		[4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
16		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон
17		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
18		[(R)-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил]-метанон

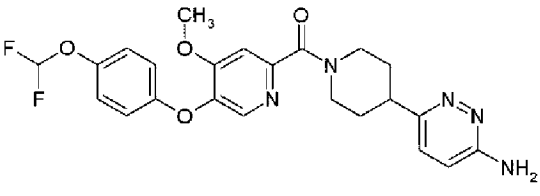
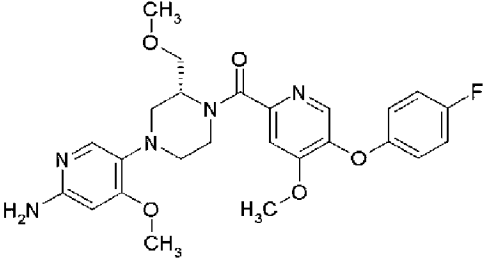
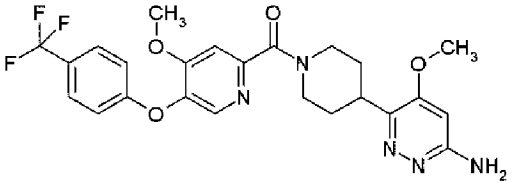
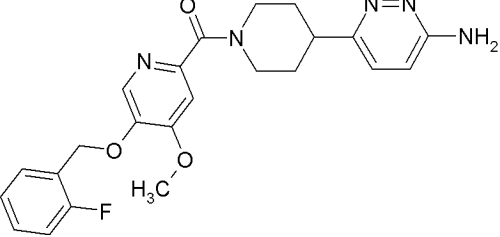
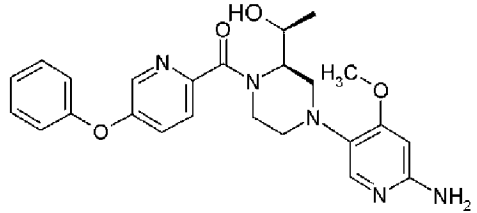
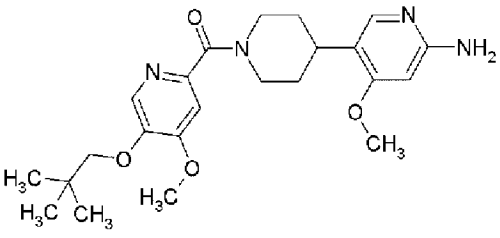
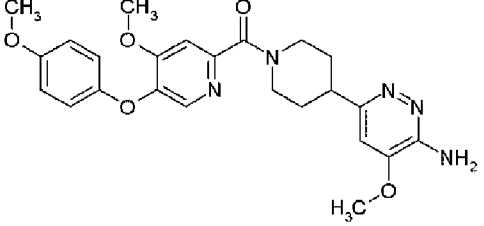
19		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
20		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
21		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
22		(6-Амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
23		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
24		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
25		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

26		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(1-метилциклопропилметокси)-пиридин-2-ил]-метанон
27		[(R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
28		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
29		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
30		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
31		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
32		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(4-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

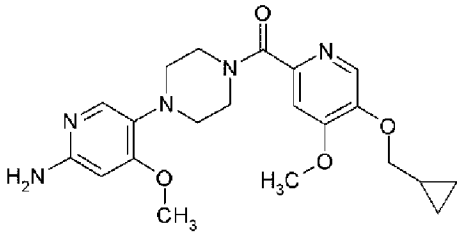
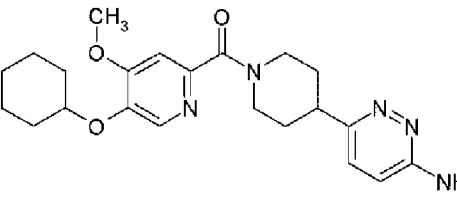
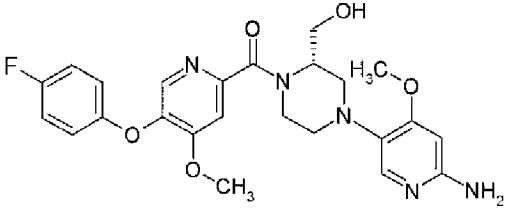
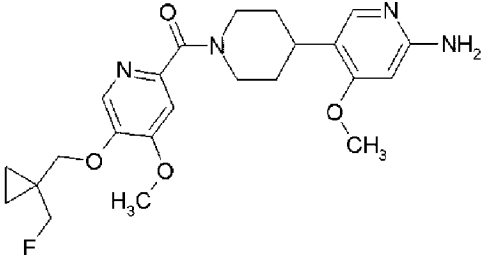
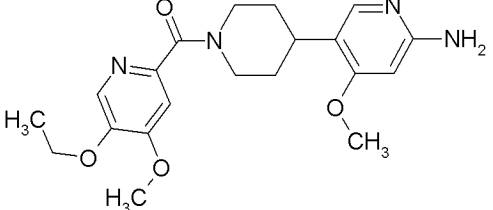
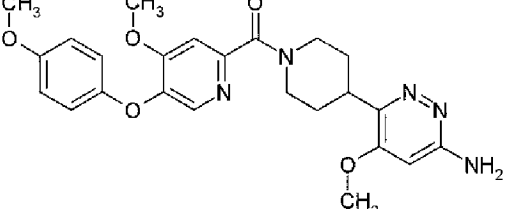
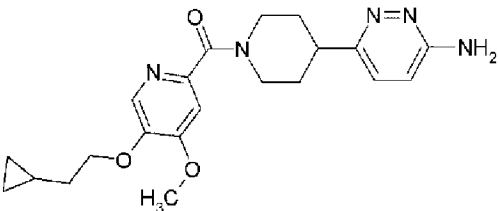
33		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
34		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-хлор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
35		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклопентилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
36		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-изобутокси-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
37		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
38		[3-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
39		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-изобутокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

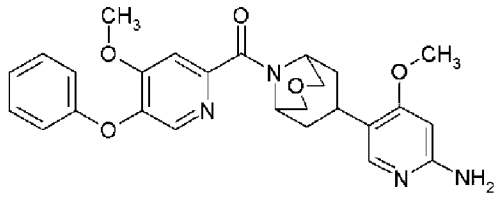
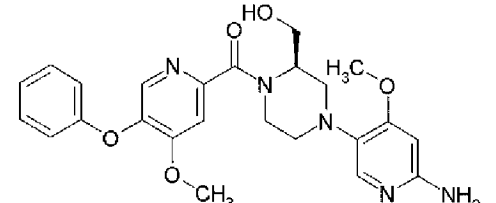
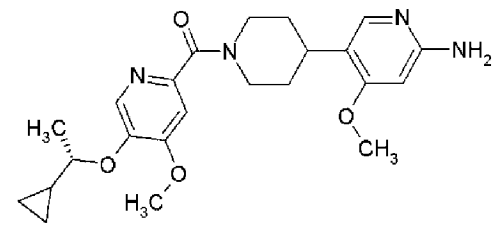
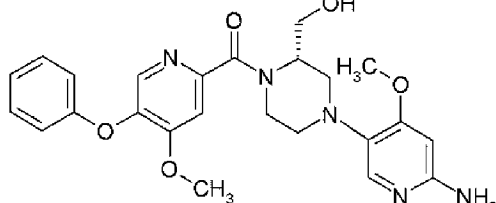
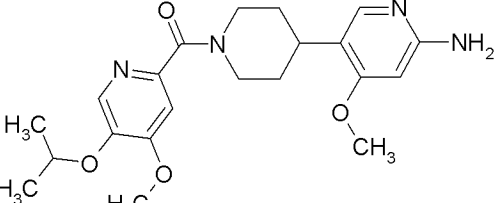
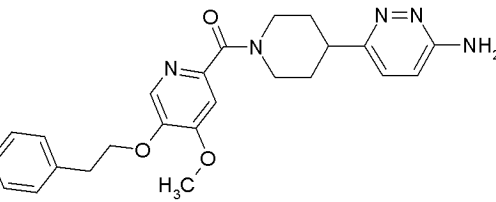
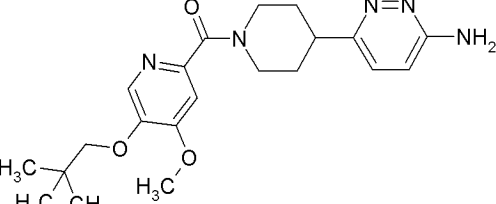
40		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-циклопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
41		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
42		[( <i>R</i> )-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
43		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-бензилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
44		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
45		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(3,3-дифтор-циклобутилметокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
46		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-ил)-метанон

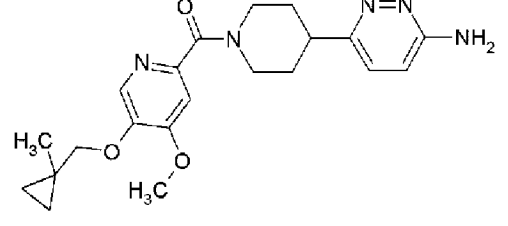
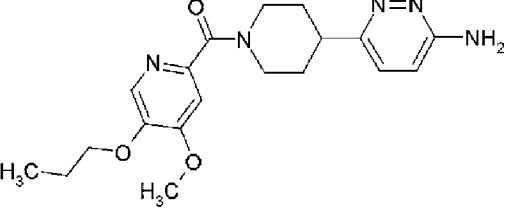
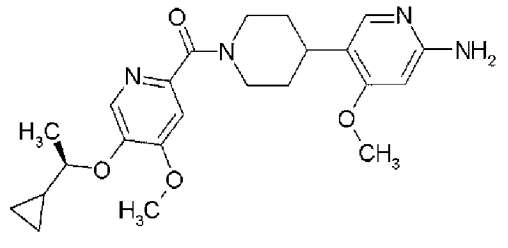
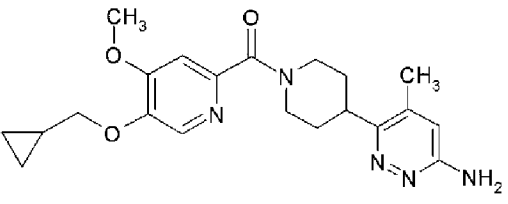
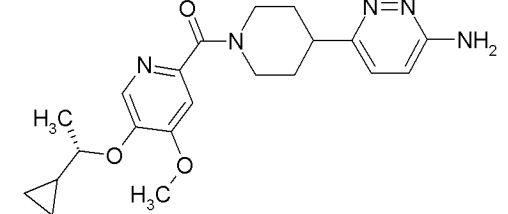
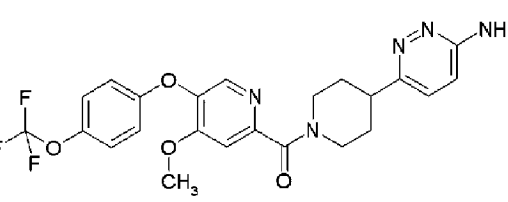
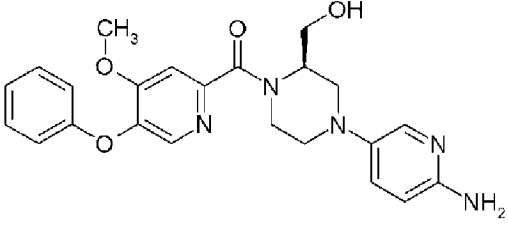
47		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
48		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(2-циклопропил-этокс)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
49		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокс)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
50		(1 <i>R</i> )-1-[(2 <i>R</i> )-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол
51		[3-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанон
52		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(4-метокси-5-фенетилокси-пиридин-2-ил)-метанон
53		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон

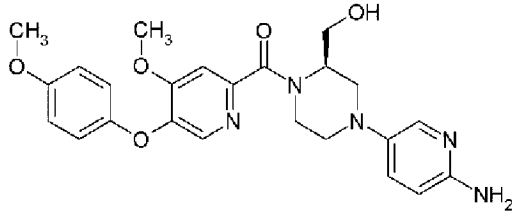
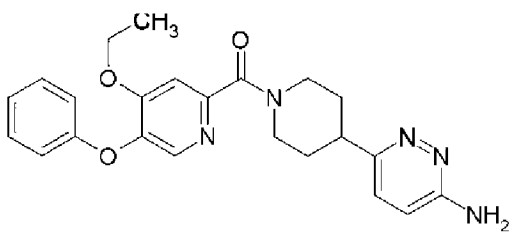
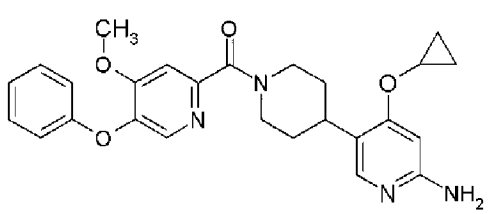
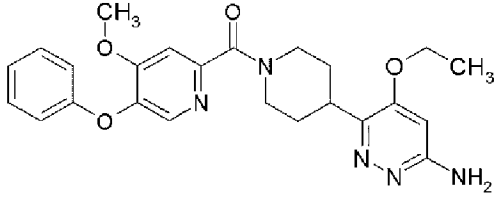
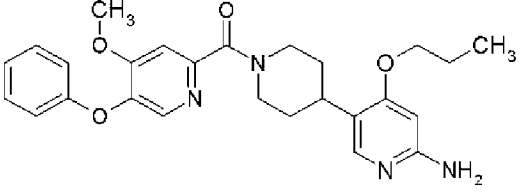
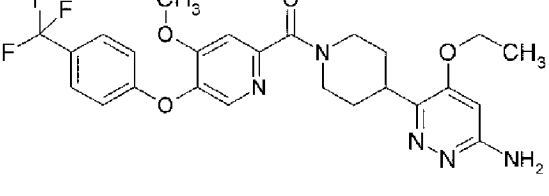
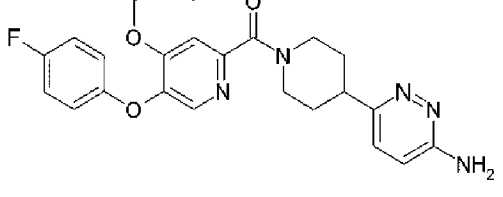
54		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-дифторметокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
55		[( <i>R</i> )-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
56		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
57		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
58		( <i>1S</i> )-1-[( <i>2R</i> )-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол
59		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(2,2-диметил-пропокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
60		[4-(6-Амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон



61		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
62		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
63		[(S)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
64		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(1-фторметил-циклопропилметокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
65		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(5-этокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
66		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
67		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

68		[7-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нон-9-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанон
69		[( <i>R</i> )-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанон
70		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(( <i>S</i> )-1-циклопропил-этокс)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
71		[( <i>S</i> )-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанон
72		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-(5-изопропокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
73		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенетилокси-пиридин-2-ил)-метанон
74		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(2,2-диметилпропокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон

75		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропилметокси)-пиридин-2-ил]-метанон
76		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-ил)-метанон
77		(6-Амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-((R)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
78		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-ил)-метанон
79		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-((S)-1-циклопропил-этокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
80		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
81		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон

82		[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
83		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(фенокси)-4-этоксипиридин-2-ил]-метанон
84		(6-Амино-4-циклопропокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
85		[4-(6-Амино-4-этоксипиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
86		(6-Амино-4-пропокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-[5-(фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
87		5-Этоксипиридин-2-карбонил-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
88		[4-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-этоксипиридин-2-ил]-метанон

89		[3-(6-Амино-пиридазин-3-ил)-8-аза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил]-[4-этокси-5-(4-фторфенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
90		6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин
91		5-Метокси-6-(1-{5-[4-(трифторметил)-фенокси]-пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-пиридазин-3-амин
92		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[транс-3-(трифторметил)циклобутил]-метокси}-пиридин-2-карбонил)-пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин
93		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[(цис-3-(трифторметил)-циклобутил]метокси}-пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин
94		4-Метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]-пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин
95		5-(1-{5-[(2,2-Дифторциклобутил)-метокси]-4-метокси-пиридин-2-карбонил}-пиперидин-4-ил)-4-метоксипиридин-2-амин

В одном варианте осуществления изобретение относится к любому из соединений 1-95, представленных в Таблице 1 выше, и их фармацевтически приемлемым солям.

В другом варианте осуществления изобретение относится к любому из соединений **6, 16, 17, 33, 34, 40, 41, 44, 54, 57, 80, 83** и **88**, представленных в Таблице 1; и их фармацевтически приемлемым солям.

В другом варианте осуществления изобретение относится к любому из соединений **29, 31, 49, 56, 66, 85, 87** и **90**, представленных в Таблице 1; и их фармацевтически приемлемым солям.

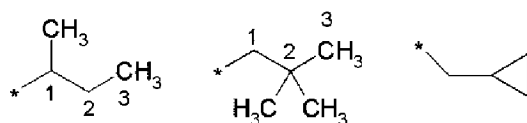
### Общие определения

Термины, которые конкретно не определены в настоящей заявке, должны иметь значения, которые могли бы быть даны им специалистами в данной области в свете настоящего раскрытия и контекста. В контексте настоящего описания, однако, если не определено иначе, следующие термины имеют указанное значение, и к ним применимы следующие условные обозначения.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указывается перед группой, например, C<sub>1-6</sub>-алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие 1-6 атомов углерода. Как правило, в группах, таких как NO, H<sub>2</sub>N, (O)S, (O)<sub>2</sub>S, NC (циано), HOOC, F<sub>3</sub>C или т.п., специалист может видеть точку(точки) присоединения радикала к молекуле из свободных валентностей самой этой группы. Что касается объединенных групп, включающих две или более подгрупп, последняя названная подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель "арил-C<sub>1-3</sub>-алкил" означает арильную группу, которая связана с C<sub>1-3</sub>-алкил-группой, последняя из которых связана с ядром или с группой, к которой присоединен этот заместитель.

Если соединение по настоящему изобретению представлено как химическое название и в виде формулы, в случае какого-либо несоответствия преимущество имеет формула.

Звездочка может использоваться в подформулах для указания связи, которая соединена с ядром молекулы, как определено.



Термин "замещенный" в контексте настоящей заявки, означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме заменен выбором из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению.

Если специально не указано, во всех разделах описания и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси при различных

пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли, и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Энантиомерно чистые соединения по настоящему изобретению или промежуточные соединения могут быть получены путем асимметричного синтеза, например, путем получения и последующего разделения подходящих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, которые могут быть разделены известными способами (например, хроматографическим разделением или кристаллизацией) и/или с использованием хиральных реагентов, таких как хиральные исходные вещества, хиральные катализаторы или хиральные вспомогательные вещества.

Кроме того, специалистам в данной области известно, как можно получить энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например хроматографическим разделением соответствующих рацемических смесей на хиральных стационарных фазах; или путем разделения рацемической смеси с использованием подходящего разделяющего агента, например путем образования диастереомерной соли рацемического соединения с оптически активными кислотами или основаниями с последующим разделением солей и выделением желаемого соединения из соли; или путем дериватизации соответствующих рацемических соединений с использованием оптически активных хиральных вспомогательных реагентов с последующим разделением диастереомеров и удалением хиральной вспомогательной группы; или путем кинетического разделения рацемата (например, ферментативного разделения); путем энантиоселективной кристаллизации из конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях; или путем (фракционной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального вспомогательного вещества.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящей заявке для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках взвешенного медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск. В контексте настоящей заявки термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем образования его кислотных или щелочных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли щелочных остатков, таких как амины, образованные с минеральными или органическими кислотами; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п.

Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной

кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метил-бензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, винной кислоты и трифторуксусной кислоты.

Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами из аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)аминометана.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит щелочную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

Соли других кислот, помимо указанных выше, которые, например, полезны для очистки или выделения соединений по настоящему изобретению (например, трифторацетатные соли, формиаты), также составляют часть изобретения.

Термин галоген, как правило, означает фтор, хлор, бром и иод.

Термин "C<sub>1-n</sub>-алкил", где n представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4 или 6, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает ациклический насыщенный разветвленный или линейный углеводородный радикал с 1-n количеством C атомов. Например термин C<sub>1-5</sub>-алкил охватывает радикалы H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)- и H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-

Термин "C<sub>3-n</sub>-циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает циклический насыщенный неразветвленный углеводородный радикал с 3-n количеством C атомов. Например, термин C<sub>3-7</sub>-циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "галоген", добавляемый к "алкильной", "алкиленовой" или "циклоалкильной" группе (насыщенной или ненасыщенной), означает такую алкильную или циклоалкильную группу, где один или несколько атомов водорода замещены атомом галогена, выбранным из фтора, хлора или брома, предпочтительно фтора и хлора, особенно предпочтительным является фтор. Примеры включают: H<sub>2</sub>FC-, HF<sub>2</sub>C-, F<sub>3</sub>C-. Аналогичным образом, термин "галоген", добавляемый к арильной группе (например, фенилу), означает, что один или несколько атомов водорода замещены атомом галогена, выбранным из фтора, хлора или брома, предпочтительно фтора и хлора, особенно предпочтительным является фтор.



Термин "карбоциклил", используемый либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает моно- би- или трициклическую кольцевую структуру, состоящую из 3-9 атомов углерода и необязательно гетероатома, выбранного из группы, состоящей из N, O и S. Термин "карбоциклил" относится к полностью насыщенным кольцевым системам и охватывает конденсированные, связанные мостиковой связью и спироциклические системы.

Многие из приведенных выше терминов могут использоваться повторно в определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из значений, приведенных выше, независимо друг от друга.

В настоящей заявке представлены соединения, которые могут модулировать функцию TRPC6. Также представлены способы применения этих соединений. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ модуляции функции TRPC6 в клетке или в организме животного, включающий введение эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, где соединение ингибирует TRPC6-опосредованный поток ионов. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ модуляции функции TRPC6 в клетке или в организме животного, включающий введение эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, где соединение ингибирует TRPC6-опосредованный приток кальция. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ модуляции функции TRPC6 в клетке или в организме животного, включающий введение эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, где соединение ингибирует TRPC6-опосредованную реорганизацию цитоскелета или изменение морфологии клеток. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ модуляции функции TRPC6 в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, где соединение ингибирует выходящий ток, опосредованный TRPC6. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ модуляции функции TRPC6 в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, где соединение ингибирует входящий ток, опосредованный TRPC6. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ модуляции функции TRPC6 в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, при этом соединение ингибирует как входящий, так и выходящий токи, опосредованные TRPC6. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ модуляции функции TRPC6 в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения, которое ингибирует TRPC6-опосредованные увеличения концентрации внутриклеточного кальция. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ модуляции функции TRPC6 в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, где соединение ингибирует изменения в морфологии клетки. Некоторые варианты осуществления также обеспечивают способ профилактики или лечения заболевания или

состояния, связанного с функцией TRPC6, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, где соединение ингибирует входящий ток, опосредованный TRPC6. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ профилактики или лечения заболевания или состояния, связанного с функцией TRPC6, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, где соединение ингибирует выходящий ток, опосредованный TRPC6. Некоторые варианты осуществления также обеспечивают способ профилактики или лечения заболевания или состояния, связанного с функцией TRPC6, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, где соединение ингибирует как входящий, так и выходящий ток, опосредованный TRPC6. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ профилактики или лечения заболевания или состояния, связанного с функцией TRPC6, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует функцию TRPC6, где соединение ингибирует поток ионов, опосредованный TRPC6. Следует отметить, что ингибирование определенного тока относится к способности соединения ингибировать этот ток (например, входящий и/или выходящий) в анализе *in vitro* или *in vivo*. Ингибирование определенного тока в анализе *in vivo* или *in vitro* служит в качестве приблизительного значения для определенной функциональной активности конкретного соединения.

Настоящее изобретение относится к способам лечения TRPC6-опосредованного расстройства у субъекта, при этом способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, где каждая из указанных выше переменных описана в настоящей заявке, например, в подробном описании, приведенном ниже.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения TRPC6-опосредованного расстройства у субъекта, где способ включает введение композиции, включающей соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения TRPC6-опосредованного расстройства у субъекта, где способ включает введение композиции, включающей соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель, и TRPC6-опосредованное расстройство выбрано из группы, состоящей из гипертрофии сердца, ишемии, ишемического реперфузионного повреждения, гипертензии, легочной артериальной гипертензии, идиопатической легочной артериальной гипертензии, рестеноза, хронического обструктивного заболевания легких, кистозного фиброза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, амиотрофического бокового склероза (ALS), индуцированных травмами мозговых нарушений, астмы, хронического обструктивного заболевания легких, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительного заболевания кишечника,

рассеянного склероза, мышечной дистрофии, преэклампсии и индуцированной беременностью гипертензии, неалкогольного стеатогепатита, фокально-сегментарного гломерулосклероза, нефротического синдрома, диабетической нефропатии или диабетического почечного заболевания, почечной недостаточности, терминальной хронической почечной недостаточности, ишемии или ишемического реперфузионного повреждения, рака, IPF (идиопатического фиброза легких), ARDS (острого респираторного дистресс-синдрома), эмфиземы и диабета.

Если не указано иное, во всех разделах описания и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси при различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли, и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Некоторые из соединений в таблице 1 могут существовать в более чем одной таутомерной форме. Изобретение включает способы использования всех таких таутомеров.

Изобретение включает фармацевтически приемлемые производные соединений по изобретению. “Фармацевтически приемлемое производное” относится к любой фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру или любому другому соединению, которое при введении пациенту способно обеспечить (прямо или косвенно) соединение, полезное для изобретения, или его фармакологически активный метаболит или фармакологически активный остаток. Под фармакологически активным метаболитом следует понимать любое соединение по изобретению, способное метаболизироваться ферментативно или химически. Это включает, например, гидроксильированные или окисленные производные соединения по изобретению.

В контексте настоящей заявки термин “фармацевтически приемлемые соли” относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем образования его кислотных или щелочных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли щелочных остатков, таких как амины, образованные с минеральными или органическими кислотами; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Например, такие соли включают ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бесилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, эдетаты, камсилаты, карбонаты, хлориды/гидрохлориды, цитраты, эдисилаты, этандисульфаты, эстолаты, эсилаты, формиаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глутаматы, гликоляты, гликоллиларсенилаты, гексилрезорцинаты, гидрабамины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изотионаты, лактаты, лактобионаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, муцинаты,

нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, субацетаты, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, таннаты, тартраты, теоклаты, толуолсульфонаты, триэтиодиды, трифторацетаты, аммониевые соли, бензатины, хлорпрокаины, холины, диэтанолламины, этилендиамины, меглумины и прокаины. Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами из металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (Также см. *Pharmaceutical salts*, Birge S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19)

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит щелочную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия этих соединений в форме свободной кислоты или основания с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

Соли других кислот, отличных от указанных выше, которые, например, полезны для очистки или выделения соединений по настоящему изобретению (например, трифторацетатные соли), также составляют часть изобретения.

Кроме того, в объем изобретения входит применение пролекарств соединений по изобретению. Пролекарства включают такие соединения, которые, в результате простого химического преобразования, модифицируются с образованием соединений по изобретению. Простые химические преобразования включают гидролиз, окисление и восстановление. В частности, когда пролекарство вводят пациенту, пролекарство может преобразовываться в соединение, раскрытое выше, придавая таким образом желаемый фармакологический эффект.

Соединения по изобретению также включают их изотопно-меченные формы. Изотопно-меченная форма активного вещества комбинации по настоящему изобретению идентична указанному активному веществу, за исключением того, что один или несколько атомов указанного активного вещества замещены атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа указанного атома, которые обычно встречаются в природе. Примеры изотопов, которые легко доступны коммерчески и которые могут быть включены в активное вещество комбинации по настоящему изобретению в соответствии с хорошо известными процедурами, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Предполагается, что активное вещество комбинации по настоящему изобретению, его пролекарство или фармацевтически приемлемая соль такого соединения, которое содержит один или несколько из вышеуказанных изотопов и/или других изотопов других атомов, входит в объем настоящего изобретения.

Соединениями по изобретению являются только такие соединения, которые

считаются “химически стабильными”, как должно быть понятно специалистам в данной области. Например, соединение, которое может иметь “свободную валентность” или “карбанион”, не являются соединениями, предусматриваемыми способами изобретения, раскрытыми в настоящей заявке.

Для всех соединений, описанных выше в настоящей заявке, в случае, если номенклатура находится в противоречии со структурой, следует понимать, что соединение определяется структурой.

#### Перечень аббревиатур

AA	Уксусная кислота
ACN/MeCN	Ацетонитрил
водн.	Водный
ВЕН	Колонка с гибридными частицами с этиленовым мостиком
BOC	Трет-бутилоксикарбонил
°C	Градусы Цельсия
CDI	Ди(имидазол-1-ил)метанон
CPhos-3G- палладацикл метансульфонат	Метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'- бис(диметиламино)-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2- ил)палладий(II)
DCM	Дихлорметан
DIPEA	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
DMF	<i>N, N</i> -диметилформамид
DMA	<i>N, N</i> -диметилацетамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DTAD	Ди- <i>трет</i> -бутилазодикарбоксилат
EE	Диэтиловый эфир
экв.	Эквивалент
ESI-MS	Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
EtOH	Этанол
EtOAc/ EE	Этилацетат
ч	Час
H <sub>2</sub>	Водород
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Фосфорная кислота
HATU	<i>N, N, N, N'</i> -тетраметил- <i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат
HCl	Хлористоводородная кислота
ВЭЖХ	Высоко-эффективная жидкостная хроматография

MeOH	Метанол
мин	Минута
MeI	Иодметан
мл	Миллилитр
МС	Масс-спектр
NaN	Гидрид натрия
NaOH	Гидроксид натрия
NMP	N-метил-2-пирролидинон
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd/C	Палладий на углероде
PdCl <sub>2</sub> (dppf)CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) дихлорметан
Pd(OH) <sub>2</sub>	Гидроксид палладия
PE	Петролейный эфир
RP	Обращенная фаза
rt или RT	Комнатная температура (около 25°C)
СФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
TBTU	Бензотриазолил тетраметилуроний тетрафторборат
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тetraгидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография на SiO <sub>2</sub>
Xantphos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
Xphos	2 <sup>-10</sup> Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'- поколения бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
TRP	Трифенилфосфин

**Общие способы:** Если не указано иное, все реакции осуществляют при комнатной температуре (около 25°C), в инертной атмосфере (например, Аргон, N<sub>2</sub>) и в безводных условиях. Все соединения охарактеризованы по меньшей мере одним из следующих методов: <sup>1</sup>H ЯМР, ВЭЖХ, МС, ВЭЖХ-МС или температура плавления.

Обычно развитие реакции контролируют тонкослойной хроматографией (ТСХ) или ВЭЖХ-МС. Промежуточные соединения и продукты очищают с использованием по меньшей мере одного из следующих методов:

Флэш-хроматография на силикагеле, Перекристаллизация, Сверхкритическая жидкостная (SCF) Хиральная ВЭЖХ с использованием колонки 3.0×25,0 см RegisPack, элюирование с использованием изократической смеси MeOH, изопропиламина (IPA) и сверхкритического диоксида углерода при 125 бар; 80 мл/мин, и/или Обращенно-фазовая

ВЭЖХ с использованием C18 полупрепаративной колонки, элюирование с градиентом:

- MeCN+0,1% TFA и H<sub>2</sub>O+0,1% TFA,
- MeCN+0,1% муравьиной кислоты и H<sub>2</sub>O+0,1% муравьиной кислоты, или
- MeCN и H<sub>2</sub>O, содержащая 2,5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>
- MeCN и H<sub>2</sub>O+0,1% TFA,
- MeCN и H<sub>2</sub>O+0,1% NH<sub>3</sub>,
- MeCN и H<sub>2</sub>O и 0,1% TFA
- MeCN и H<sub>2</sub>O и 0,1% NH<sub>3</sub>

#### Аналитические данные

Данные масс-спектрометрического анализа (MS) представлены для наблюдаемой массы (например, [M+H]<sup>+</sup>). Метод ВЭЖХ, используемый для того, чтобы охарактеризовать соединения по изобретению, описан в Таблице 2.

Таблица 2

#### Методы ВЭЖХ

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
			Время (мин)	%А	%В		
А	0,1% муравьиной кислоты в воде	0,1% муравьиной кислоты в MeCN	0	95,0	5,0	0,8	ВЕН 2,5×50мм C18, диаметр частиц 1,7 мкм
			1,0	5,0	95,0		
			1,3	5,0	95,0		
			1,4	95,0	5,0		
			1,7	95,0	5,0		

Этот метод используют в остальных таблицах в этом разделе для данных ESI-МС и времени удерживания.

Если используют другой ВЭЖХ-МС метод, это указано в тексте

#### Метод 1

ESI+/- режим ионизации. Колонка: CSH C18 2,1×50мм, диаметр частиц 1,7мкм. Градиент: 90%А до 100%В в течение 1,19 минут удерживание при 100%В до 1,70 минут. Скорость потока 0,8 мл/мин. А= (95% воды+5% ацетонитрила+0,05% муравьиной кислоты) В=(ацетонитрил+0,05% муравьиной кислоты).

#### Метод 2

ESI+/- режим ионизации. Колонка: ВЕН 2,1×50мм C18, диаметр частиц 1,7мкм. Градиент: 90%А до 100%В в течение 4,45 минут удерживание при 100%В до 4,58 минут. Скорость потока 0,8 мл/мин. А= (95% воды+5% ацетонитрила+2,5мМ бикарбоната аммония) В=(ацетонитрил).

#### Метод 3

ESI+/- режим ионизации. Колонка: ВЕН 2,1×50мм С18, диаметр частиц 1,7мкм. Градиент: 90%А до 95%В в течение 1,19 минут удерживание при 95%В до 1,70 минут. Скорость потока 0,8 мл/мин. А= (95% воды+5% ацетонитрила+2,5мМ бикарбоната аммония) В=(ацетонитрил).

#### Метод 4

ESI+/- режим ионизации. Колонка HSS T3 2,1×100мм, диаметр частиц 1,8мкм. Градиент: 100%А удерживание в течение 1,00 минут, 100%А до 95%В в течение 4,50 минут удерживание при 100%В до 4,91 минут. Скорость потока 0,6 мл/мин. А= (95% воды+5% ацетонитрила+0,05% муравьиной кислоты) В= (ацетонитрил+0,05% муравьиной кислоты).

#### Метод 5

ESI+/- режим ионизации. Колонка: CSH C18 2,1×50мм, диаметр частиц 1,7мкм: Градиент:90%А до 100%В в течение 4,45 минут удерживание при 100%В до 4,58 минут. Скорость потока 0,8мл/мин. А= (95% воды+5% ацетонитрила+0,05% муравьиной кислоты) В=(ацетонитрил+0,05% муравьиной кислоты).

#### Метод 6

ESI+/- режим ионизации. Колонка: HSS T3 2,1×100мм, диаметр частиц 1,8мкм. Градиент: 95%А до 100%В в течение 3,65 минут, удерживание при 100%В до 4,95 минут. Скорость потока 0,6 мл/мин. Температура колонки 60 градусов Цельсия. А= (95% воды+5% ацетонитрила+0,05% муравьиной кислоты) В= (ацетонитрил+0,05% муравьиной кислоты).

#### Метод 7 (температура колонки 60°C)

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
		Время (мин)	%А	%В		
0,1% TFA в воде	ACN	0	97,0	3,0	2,2	Sun fire C18_3,0×30 мм, диаметр частиц 2,5 мкм,
		0,2	97,0	3,0	2,2	
		1,2	0,0	100,0	2,2	
		1,25	0,0	100,0	3,0	
		1,4	0,0	100,0	3,0	

#### Метод 8 (температура колонки 40°C)

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
		Время (мин)	%А	%В		
Сверхкритический диоксид	EtOH 20 мМ NH <sub>3</sub>	0	60	40	4,0	CHIRAL ART® Cellulose



углерода		10	60	40		SC_4,6×250 мм, диаметр частиц 5мкм
----------	--	----	----	----	--	--

**Метод 9**

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
		Время (мин)	%А	%В		
0,1% TFA в воде	ACN 0,08% TFA	0	95,0	5,0	1,5	Sun fire C18_3,0×30 мм, диаметр частиц 2,5 мкм
		1,3	0,0	100,0		
		1,5	0,0	100,0		
		1,6	95,0	5,0		

**Метод 10 (температура колонки 60°C)**

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
		Время (мин)	%А	%В		
0,1% TFA в воде	ACN					Zorbax Stable Bond C18_3,0×30 мм, диаметр частиц 1,8мкм
		0	97,0	3,0	2,2	
		0,2	97,0	3,0	2,2	
		1,2	0,0	100,0	2,2	
		1,25	0,0	100,0	3,0	
		1,4	0,0	100,0	3,0	

**Метод 11**

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Т°
		Время (мин)	%А	%В			
0,1% NH <sub>3</sub> в воде	ACN	0	97,0	3,0	2,2	XBridge C18_3,0×30 мм, диаметр частиц 2,5	60°C
		0,2	97,0	3,0	2,2		

		1,2	0,0	100,0	2,2	мкм	
		1,25	0,0	100,0	3,0		
		1,4	0,0	100,0	3,0		

**Метод 12**

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Т°
		Время (мин)	%А	%В			
0,1% TFA в воде	ACN	0	99,0	1,0	1,5	Sun fire C18_2,1×30 мм, диаметр частиц 2,5 мкм	60°C
		0,02	99,0	1,0	1,5		
		1,00	0,0	100,0	1,5		
		1,10	0,0	100,0	1,5		

**Метод 13**

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Т°
		Время (мин)	%А	%В			
0,1% NH <sub>3</sub> в воде	ACN	0	95,0	5,0	1,5	XBridge C18_3,0×30 мм, диаметр частиц 2,5 мкм	60°C
		1,3	0,0	100,0	1,5		
		1,5	0,0	100,0	1,5		
		1,6	95	5,0	1,5		

**Метод 14**

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Т°
		Время (мин)	%А	%В			
0,5% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> в воде	0,5% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> в ACN	0	95,0	5,0	1,2	Halo C18_4,6 мм ×15 см, диаметр частиц 2,7 мкм	15°C
		1	95,0	5,0	1,2		
		4	70,0	30,0	1,2		
		5	62,5	37,5	1,2		
		7,5	61	39	1,2		
		10	2	98	1,2		
		12	2	98	1,2		

**ПРИМЕРЫ СИНТЕЗА**

Следующие примеры являются иллюстративными, и, как должно быть понятно

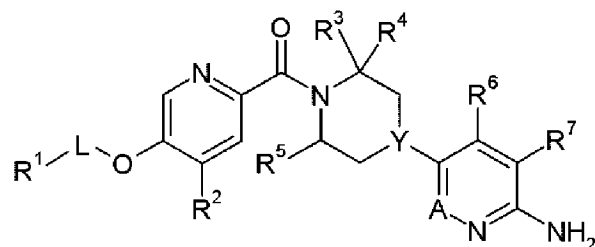
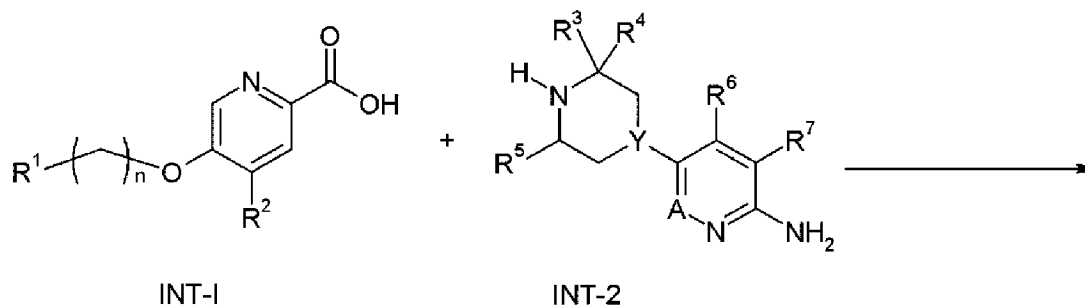
специалистам в данной области, конкретные реагенты или условия можно изменить по мере необходимости для отдельных соединений без излишнего экспериментирования.

Соединения по изобретению можно получить с использованием общих способов и примеров, представленных ниже, и способов, известных специалистам в данной области. Оптимальные реакционные условия и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, специалист в данной области может легко выбрать растворители, температуру, давление и другие условия реакции. Конкретные процедуры представлены в разделе “Примеры синтеза”. Промежуточные соединения, используемые в способах синтеза ниже, либо коммерчески доступны, либо их легко можно получить способами, известными специалистам в данной области. Ход реакции можно контролировать обычными методами, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ) или высоко-эффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Промежуточные соединения и продукты можно очистить способами, известными в данной области, включая колоночную хроматографию, ВЭЖХ, препаративную ТСХ или перекристаллизацию.

### Общая процедура синтеза

Соединения по изобретению, как правило, получают путем взаимодействия карбоксикислотного промежуточного соединения формулы INT-1 с аминовым промежуточным соединением формулы INT-2 в подходящих условиях, как показано ниже на Схеме 1.

Схема 1

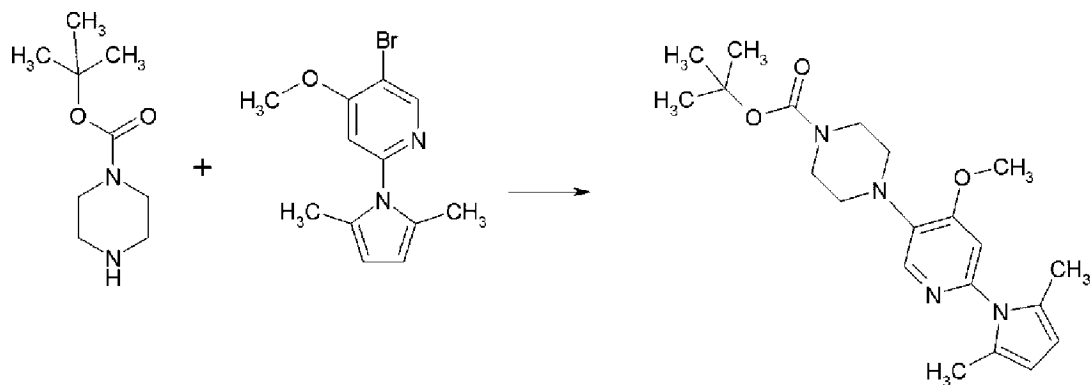


(I)

Промежуточные соединения INT-1 и INT-2 известны из уровня техники или могут быть получены способами, описанными ниже. Группы/термины  $R^1 - R^7$ , A, Y и L имеют значение, определенное выше для соединения формулы (I).

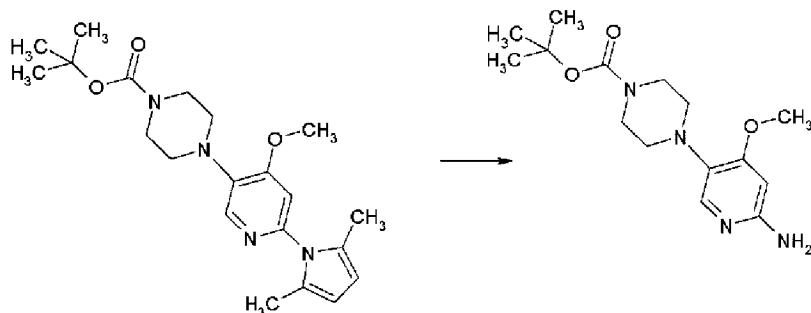
### Синтез промежуточных соединений

**трет-бутиловый эфир 4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-**

**ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты**

К трет-бутиловому эфиру пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 5,37 ммоль) и 5-бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридину (1,5 г, 5,37 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляют CPhos-G3-палладацикл метансульфонат и трет-бутоксид натрия (216 мг, 16,1 ммоль) и дегазируют азотом в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 10ч. Реакционную смесь фильтруют через слой диоксида кремния, элюируя при помощи EtOAc, и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

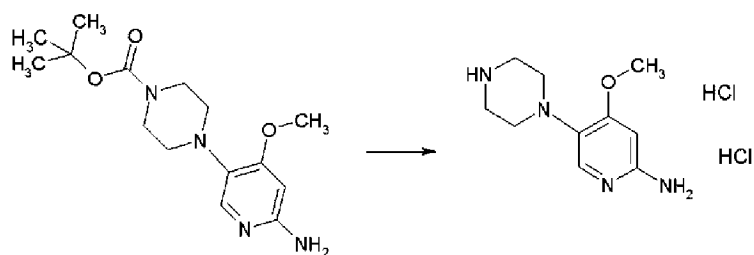
Выход: 2,1 г (88%)  $R_f$ (ВЭЖХ): 1,15 мин (Метод 1)

**трет-бутиловый эфир 4-(6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты**

К трет-бутиловому эфиру 4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,1 г, 4,73 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (5 мл) добавляют гидросиламин гидрохлорид (1,64 г, 23,6 ммоль) и триметиламин (659 мкл, 4,73 ммоль) и перемешивают при 80°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в DCM и фильтруют для удаления солей. Фильтрат очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,07 г (73%)

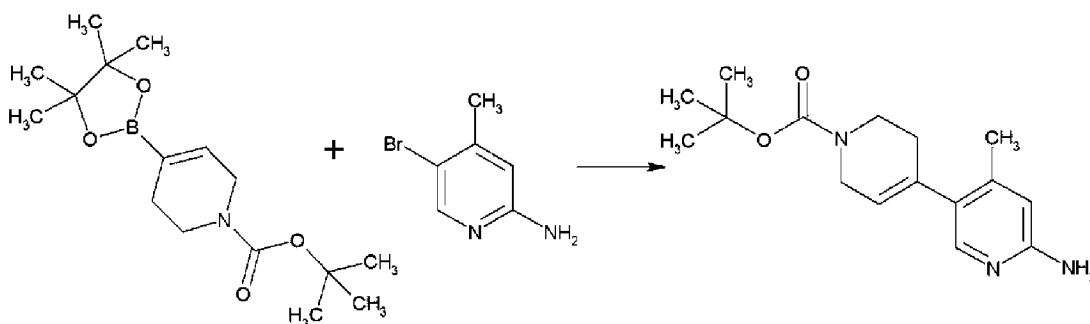
**4-Метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламин дигидрохлорид**



К трет-бутиловому эфиру 4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,07 г, 3,47 ммоль) в DCM (12 мл) добавляют 4М HCl в 1,4-диоксане (4,34 мл, 17,35 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 976 мг (количественный)

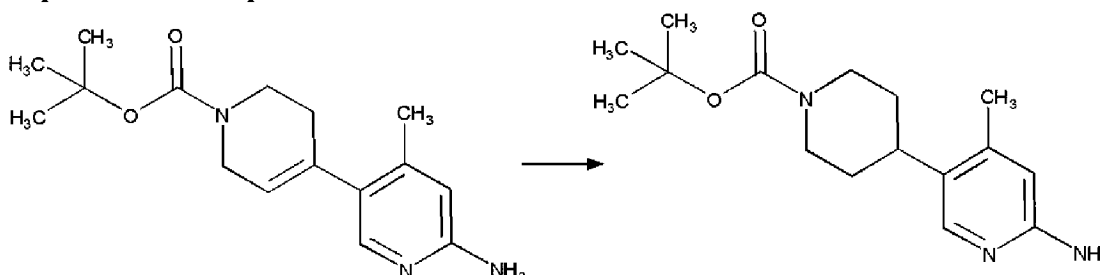
**трет-бутиловый эфир 6-амино-4-метил-3',6'-дигидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (1,24 г, 4,01 ммоль) и 5-бром-4-метил-пиридин-2-иламина (750 мг, 4,01 ммоль) в 1,4-диоксане добавляют раствор 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,01 мл, 8,02 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (328 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь дегазируют азотом в течение 5 минут и перемешивают в микроволновой печи при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и водой и слои разделяют. Водный слой экстрагируют снова при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным солевым раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,1 г (95%) ESI-МС: m/z=290 (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,82 мин (Метод 2)

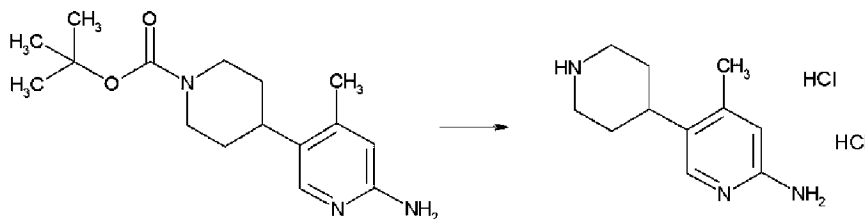
**трет-бутиловый эфир 6-амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру 6-амино-4-метил-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (1,10 г, 3,80 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют Pd/C (405 мг, 0,38 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазируют и подвергают воздействию H<sub>2</sub> (баллон). Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 511 мг (46%) ESI-МС: m/z=292 (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,80 мин (Метод 2)

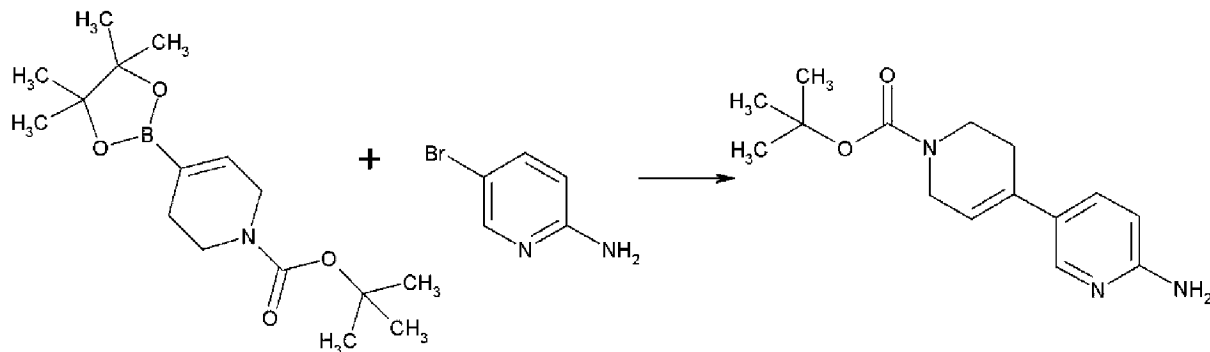
**4-Метил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламин дигидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (511 мг, 1,75 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 347 мг (75%) ESI-МС: m/z=192 (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,36 мин (Метод 2)

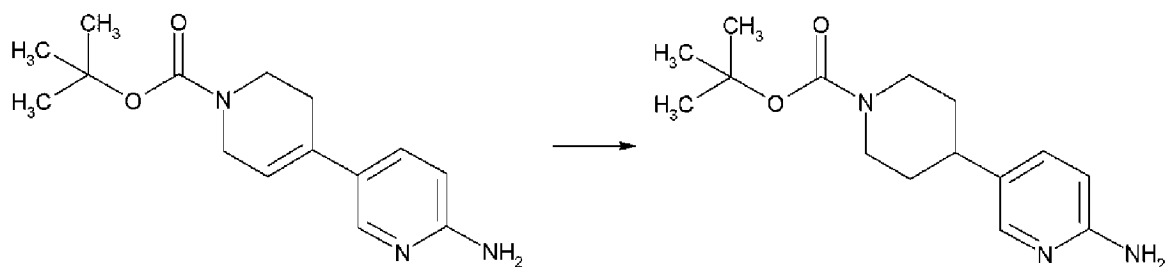
**трет-бутиловый эфир 6-амино-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (1,70 г, 5,50 ммоль) и 5-бром-пиридин-2-иламину (1,00 мг, 5,78 ммоль) в 1,4-диоксане добавляют раствор 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 мл, 4,00 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (449 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь дегазируют азотом в течение 5 минут и перемешивают при 120°C в течение 16 часов. Все летучие вещества выпаривают при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищают хроматографией с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,2 г (79%)

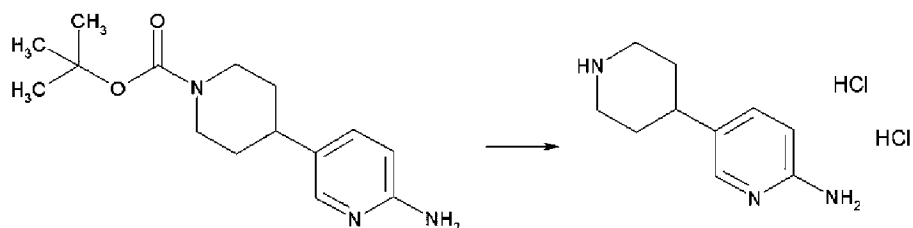
**трет-бутиловый эфир 6-амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру 6-амино-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (45,0 г, 163,4 ммоль) в EtOH (1000 мл) добавляют Pd(OH)<sub>2</sub> на углеводе (4,5 г, 32,4 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при 30 ф/дюйм<sup>2</sup> (2,109 кг/см<sup>2</sup>) во встряхивающем аппарате Парра в течение 16ч. Реакционную смесь фильтруют через Целит®. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 23,7 г (79%)

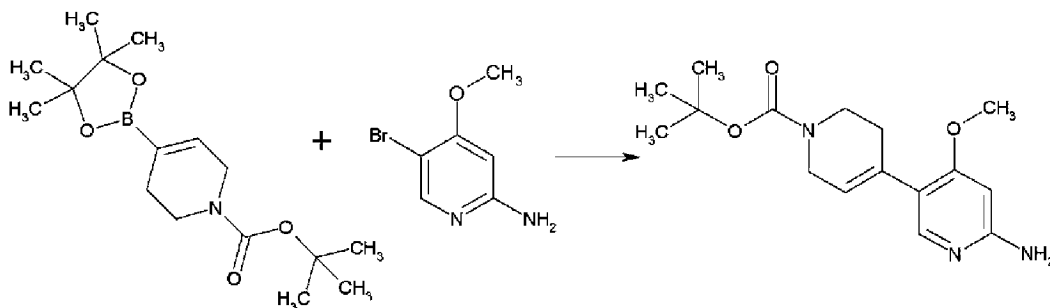
#### 1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 6-амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (800 мг, 2,88 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 694 мг (96%)

#### трет-бутиловый эфир 6-амино-4-метокси-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты

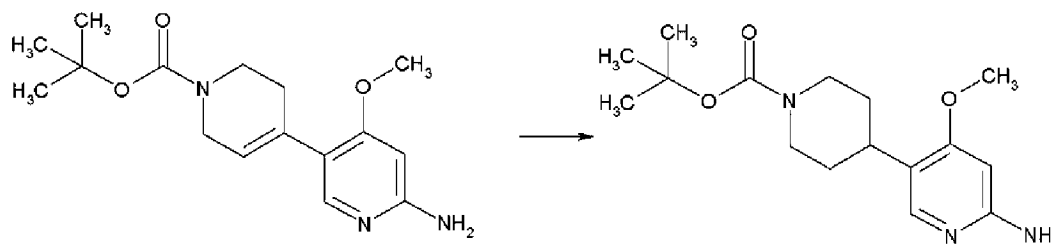


К трет-бутиловому эфиру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (10,0 г, 49,3 ммоль) и 5-бром-4-метокси-пиридин-2-иламину (15,2 г, 49,3 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляют раствор 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 мл, 148 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,93 г, 4,93 ммоль). Реакционную смесь

дегазируют азотом в течение 5 минут и перемешивают при 120°C в течение 16 часов. Все летучие вещества выпаривают при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой и экстрагируют три раза при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным соевым раствором, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищают хроматографией с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,50 г (55%)

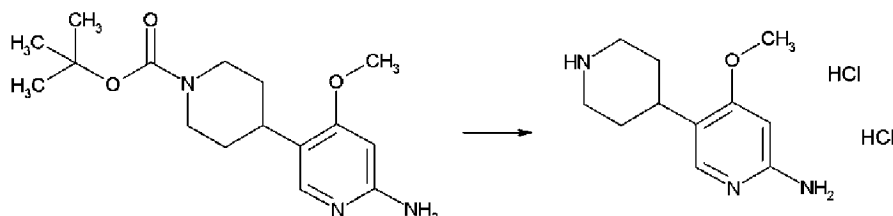
**трет-бутиловый эфир 6-амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 6-амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (750 мг, 2,46 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты

Выход: 715 мг (95%) ESI-МС:  $m/z=308$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,88 мин (Метод 5)

**4-Метокси-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламин дигидрохлорид**

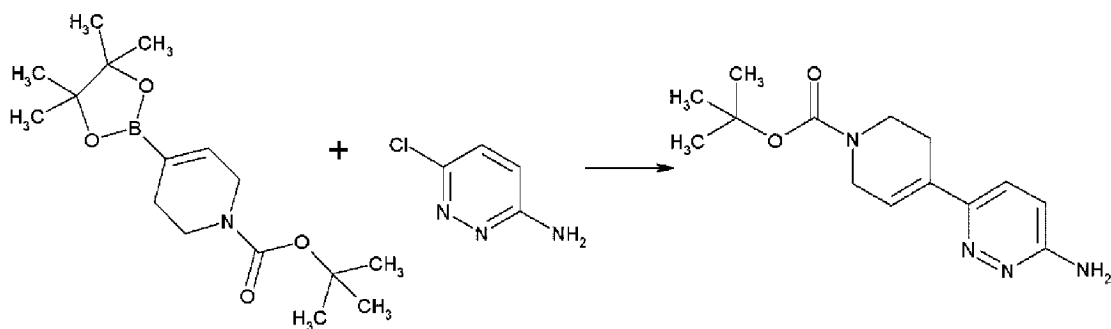


Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 6-амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (715 мг, 2,33 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 745 мг (количественный) ESI-МС:  $m/z=208$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,56 мин (Метод 6)

**трет-бутиловый эфир 4-(6-амино-пиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты**

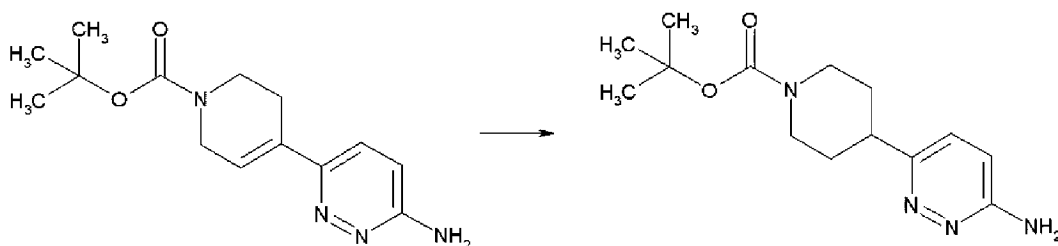




Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (977 мг, 3,16 ммоль) и 6-хлор-пиридазин-3-иламина (500 мг, 2,87 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метокси-3',6'-дигидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 590 мг (74,3%) ESI-МС:  $m/z=276$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,44 мин (Метод 1)

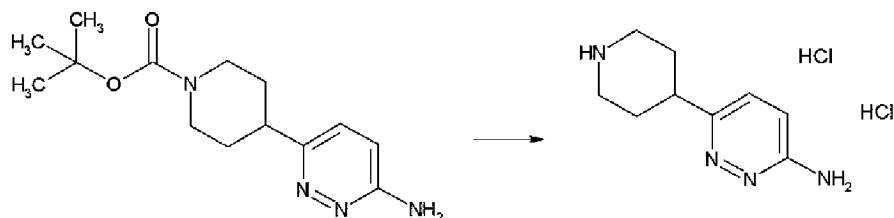
**трет-бутиловый эфир 4-(6-амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(6-амино-пиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (5,40 г, 19,5 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 3,93 г (72%) ESI-МС:  $m/z=279$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,38 мин (Метод 1)

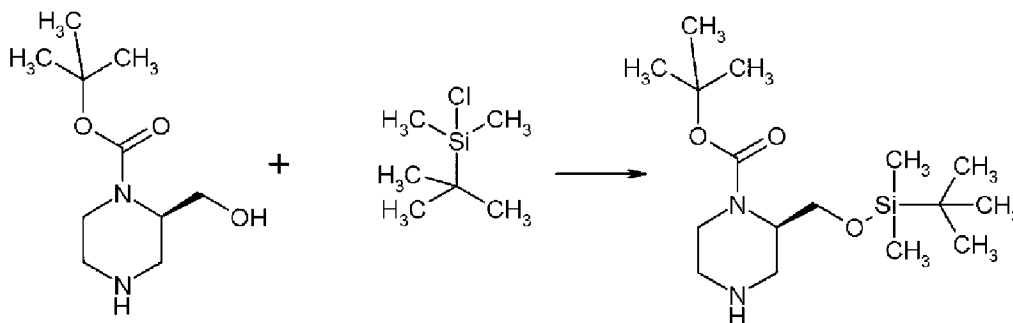
**6-Пиперидин-4-ил-пиридазин-3-иламин дигидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(6-амино-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (3,60 г, 12,9 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 2,30 г (количественный) ESI-МС:  $m/z=179$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,32 мин (Метод 1)

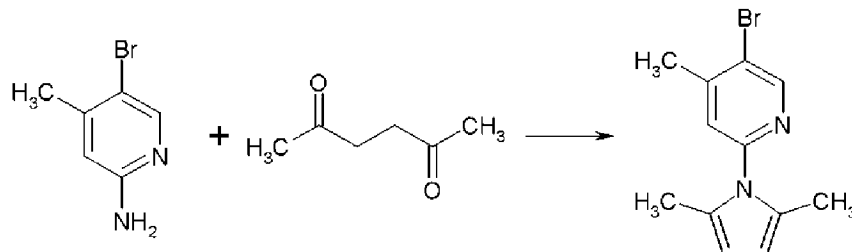
**трет-бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру (R)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,62 ммоль) в DMA (10 мл) добавляют *трет*-бутил-хлордиметилсилан (1,05 г, 6,94 ммоль) и имидазол (944 мг, 13,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,45 г (95%)

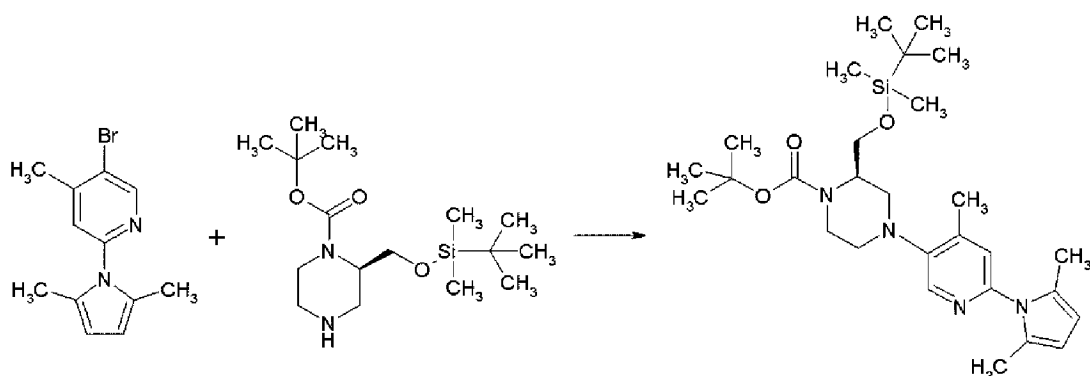
**5-Бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метил-пиридин**



К 5-бром-4-метил-пиридин-2-иламину (2,00 г, 10,7 ммоль) и гексан-2,5-диону (1,47 г, 12,8 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляют пара-толуолсульфоновую кислоту (61,0 мг, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 18ч при 140°C. Реакционную смесь выливают в воду и разбавляют в EtOAc. Отделенный органический слой промывают насыщенным соевым раствором и сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,68 г (95%)

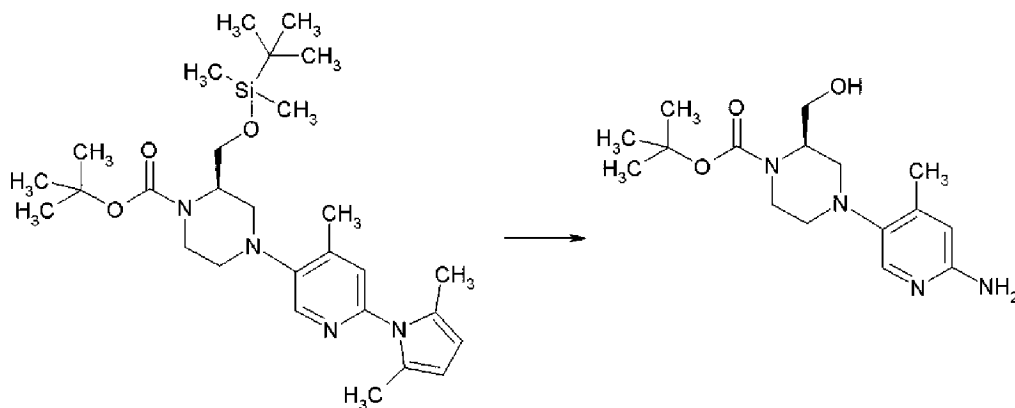
**трет-бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метил-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



К 5-бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метил-пиридину (1,00 г, 3,77 ммоль) и трет-бутиловому эфиру (*R*)-2-(*трет*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,25 г, 3,77 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) добавляют трет-бутоксид натрия (1,09 г, 11,3 ммоль) и CPhos-G3-палладацикл метансульфонат (152 мг, 0,19 ммоль). Смесь дегазируют азотом в течение 5 минут и перемешивают в течение 18ч при 100°C. Реакционную смесь фильтруют через слой силикагеля и элюируют при помощи EtOAc. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,67 г (86%) ESI-МС:  $m/z=515$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 1,56 мин (Метод 1)

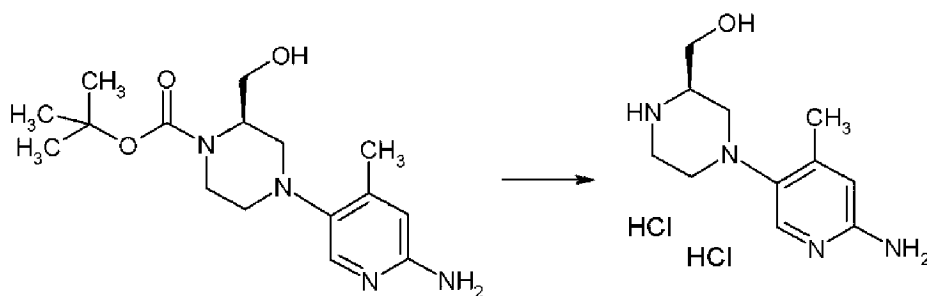
**трет-бутиловый эфир (*R*)-4-(6-амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



Смесь трет-бутилового эфира (*R*)-2-(*трет*-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метил-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,67 г, 3,24 ммоль), гидроксилламин гидрохлорида (1,13 г, 16,2 ммоль) и триметиламина (452 мкл, 3,24 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) перемешивают в течение 18 часов при 80°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,67 г (86%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,66 мин (Метод 3)

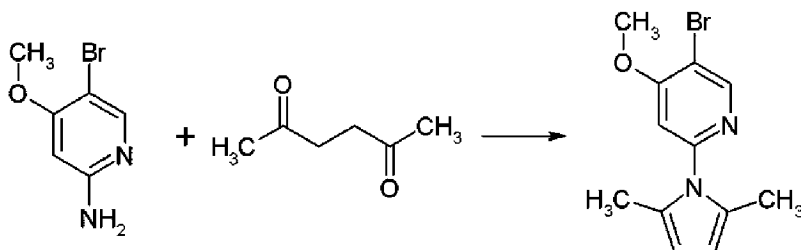
**[(*R*)-4-(6-Амино-4-метил-пиридин-3-ил)-пиперазин-2-ил]-метанол дигидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (*R*)-4-(6-амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (450 мг, 1,40 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 412 мг (количественный)

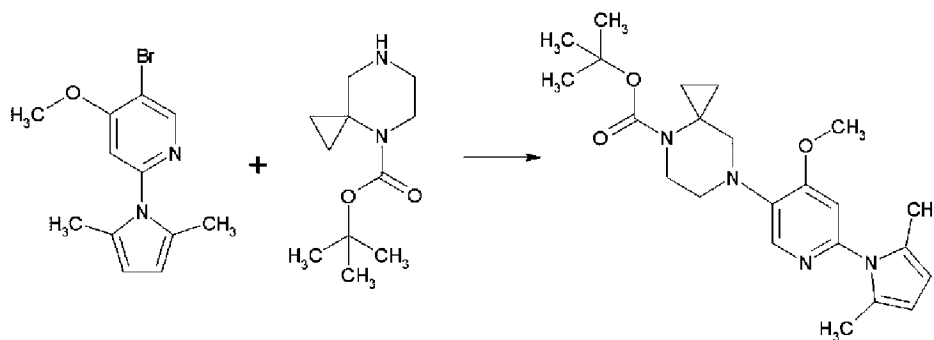
### 5-Бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-бром-4-метокси-пиридин-2-иламина (2,00 г, 9,85 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метилпиридина.

Выход: 2,48 г, (90%) ESI-МС:  $m/z=283$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 2,13 мин (Метод 5)

### трет-бутиловый эфир 7-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-4,7-диаза-спиро[2.5]октан-4-карбоновой кислоты

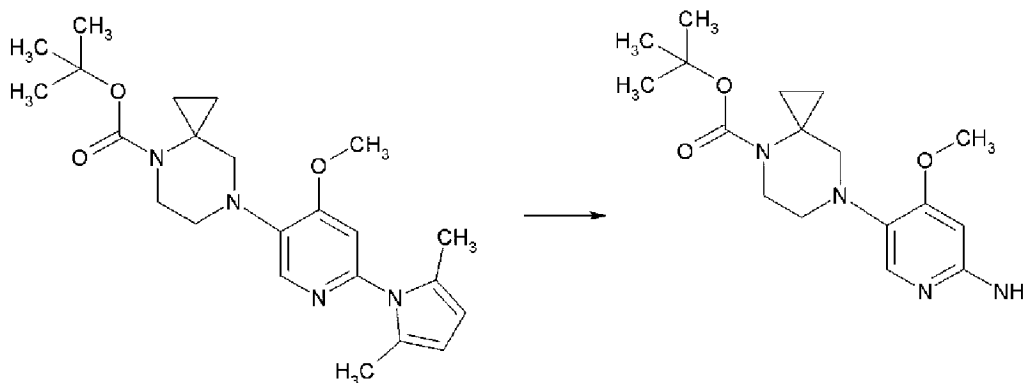


К 5-бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридину (1,25 г, 4,45 ммоль) и трет-бутиловому эфиру 4,7-диаза-спиро[2.5]октан-4-карбоновой кислоты (1,13 г, 5,34 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) добавляют  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,35 г, 13,3 ммоль) и CPhos-G3-палладацикл метансульфонат (359 мг, 0,45 ммоль). Смесь дегазируют азотом в течение 5 минут и перемешивают в течение 18ч при 100°C. Реакционную смесь экстрагируют при помощи  $\text{EtOAc}$ , промывают насыщенным солевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$ ,

фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,51 г (82%) ESI-МС:  $m/z=413$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 2,69 мин (Метод 5)

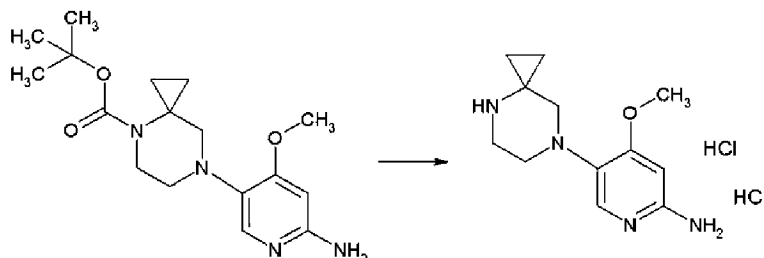
**трет-бутиловый эфир 7-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 7-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-4,7-диаза-спиро[2.5]октан-4-карбоновой кислоты (1,51 г, 3,66 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира (R)-4-(6-амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты

Выход: 1,07 г (87%) ESI-МС:  $m/z=335$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,74 мин (Метод 5)

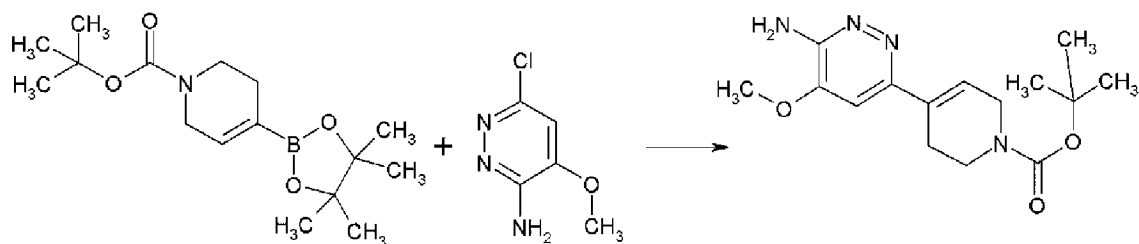
**5-(4,7-Диазаспиро[2.5]окт-7-ил)-4-метокси-пиридин-2-иламин дигидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 7-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоновой кислоты (1,07 г, 3,19 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 1,10 г (количественный) ESI-МС:  $m/z=235$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,17 мин (Метод 5)

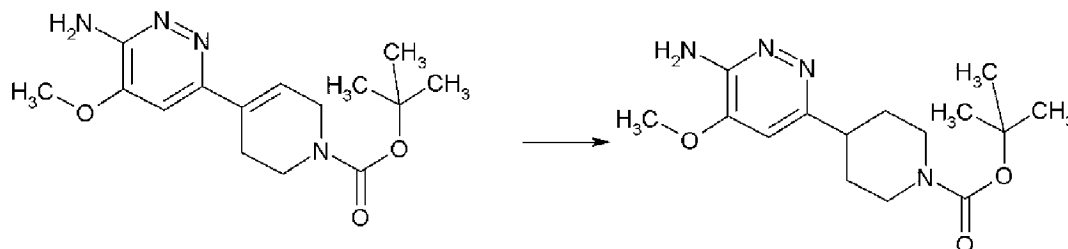
**трет-бутиловый эфир 4-(6-амино-5-метокси-пиридин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (1,74 г, 5,64 ммоль) и 6-хлор-4-метокси-пиридазин-3-иламина (900 мг, 5,64 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метокси-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты

Выход: 787 мг (46%) ESI-МС:  $m/z=307$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,59 мин (Метод 5)

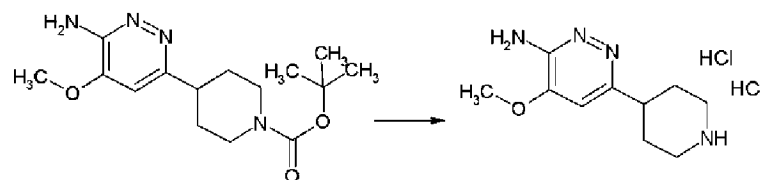
**трет-бутиловый эфир 4-(6-амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты**



К трет-бутилому эфиру 4-(6-амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (785 мг, 2,56 ммоль) в MeOH (10 мл) и уксусной кислоте (1 мл) добавляют Pd/C (273 мг, 0,26 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазируют и подвергают воздействию H<sub>2</sub> (баллон). Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 513 мг (65%) ESI-МС:  $m/z=309$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,54 мин (Метод 5)

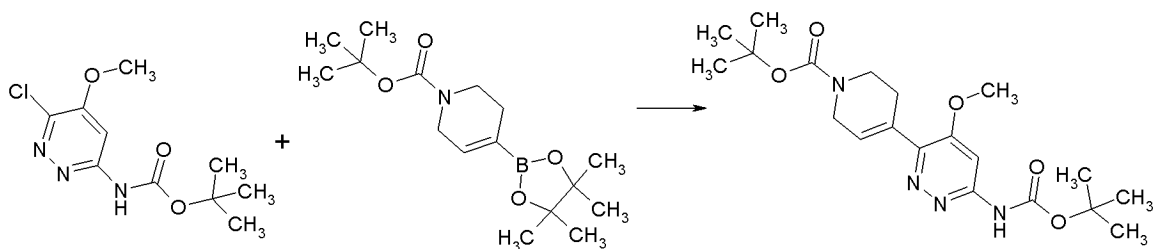
**4-Метокси-6-пиперидин-4-ил-пиридазин-3-иламин дигидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(6-амино-5-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (510 мг, 1,65 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 514 мг (количественный) ESI-МС:  $m/z=209$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,14 мин (Метод 5)

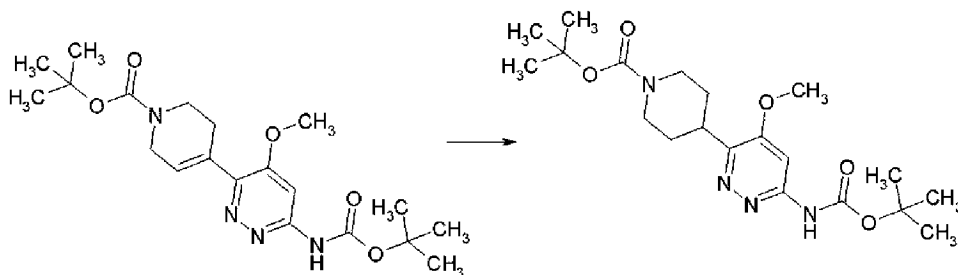
***трет*-Бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-4-метоксипиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (4,76 г, 20 ммоль) и *трет*-бутил N-(6-хлор-5-метоксипиридазин-3-ил)карбамата (4,00 г, 20 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метокси-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 4,56 г (59%)

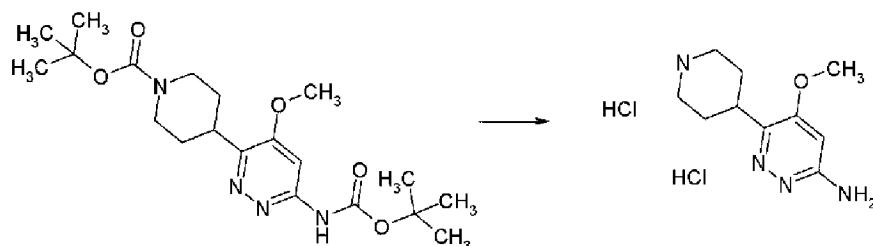
***трет*-Бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



К *трет*-бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-4-метоксипиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилату (1,50 г, 3,69 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляют Pd/C (1,18 г, 1,11 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазируют и подвергают воздействию H<sub>2</sub> (баллон) при 30°C в течение ночи. Смесь обрабатывают Pd/C (0,3 г) и перемешивают при 30°C в течение 3ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 1,42 г (94%)

**5-Метокси-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид**

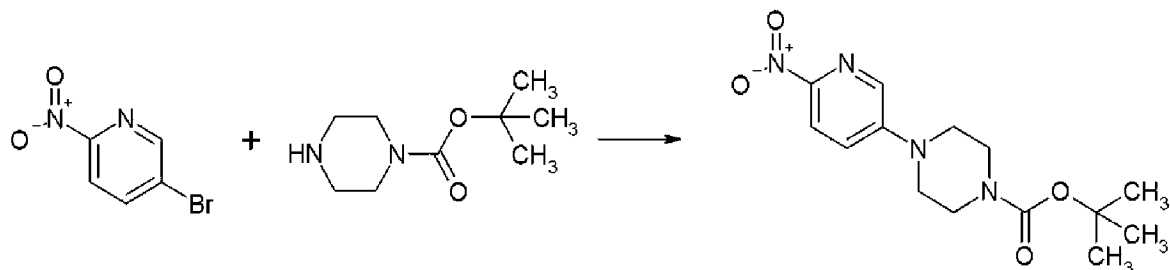


Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,42 г,

3,48 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 0,99 г (количественный)

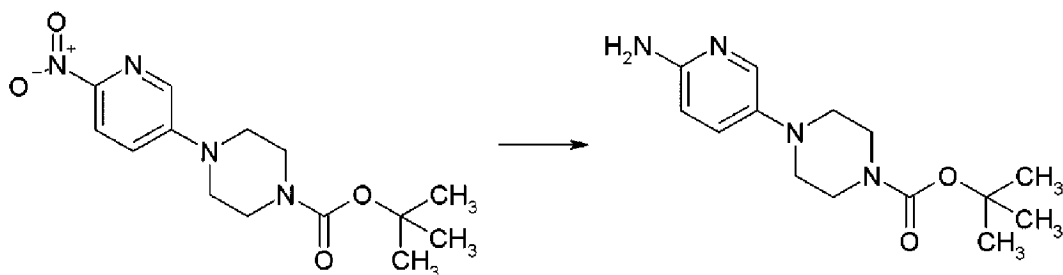
**трет-бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



5-Бром-2-нитропиридин (5,00 г, 24,63 ммоль) и трет-бутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (13,7 г, 73,9 ммоль) в NMP (50 мл) перемешивают в течение 3 часов при 120°C. Реакционную смесь выливают в воду. Осадок фильтруют, промывают водой и сушат с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 6,80 г (90%)

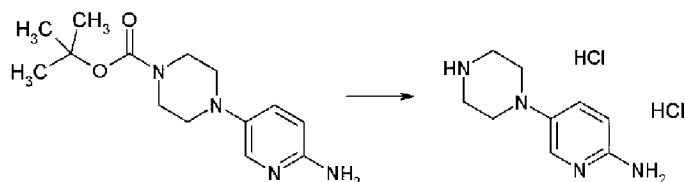
**трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



Трет-бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,00 г, 65,9 ммоль) и Pd/C (200 мг) в этаноле перемешивают с использованием баллона H<sub>2</sub> в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 1,90 г (количественный)

**5-Пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламин дигидрохлорид**



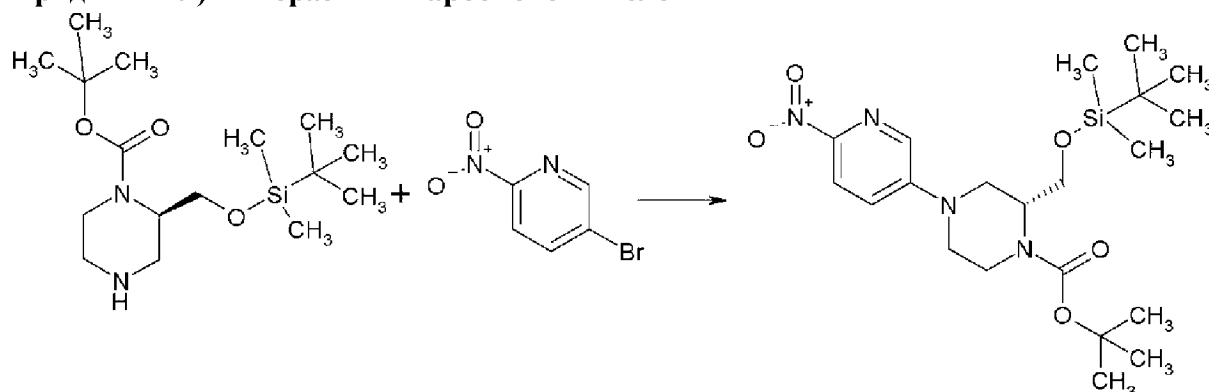
Трет-бутиловый эфир 4-(6-амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,50 г, 8,98 ммоль) в DCM (30 мл) и 4М HCl в 1,4-диоксане (11,2 мл, 44,9 ммоль) перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют и промывают простым эфиром с получением указанного в заголовке



соединения.

Выход: 2,23 г (99%)

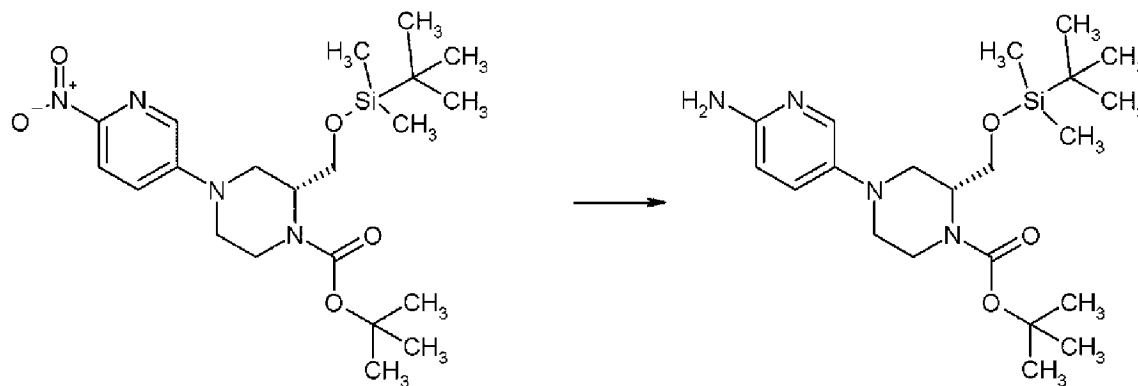
**трет-бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,50 г, 4,54 ммоль) и 5-бром-2-нитропиридину (1,00 г, 4,93 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,44 г, 13,6 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (208 мг, 0,23 ммоль) и Xantphos (263 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 24 ч, фильтруют через Целит® и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,35 г (66%) ESI-МС: m/z=453 (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,31 мин (Метод 1)

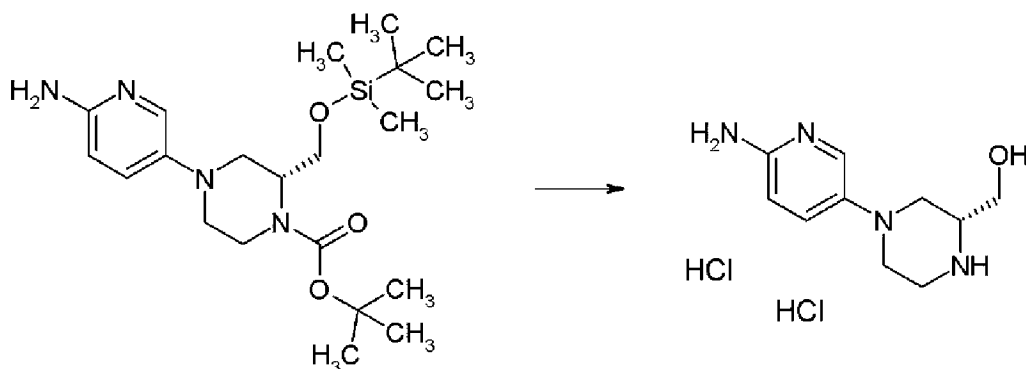
**трет-бутиловый эфир (R)-4-(6-аминопиридин-3-ил)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



(R)-2-(трет-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-(6-нитро-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (1,35 г, 2,98 ммоль) и Pd/C (317 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивают с использованием баллона H<sub>2</sub> в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтруют через Целит®, промывают метанолом и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 1,26 г (количественный)

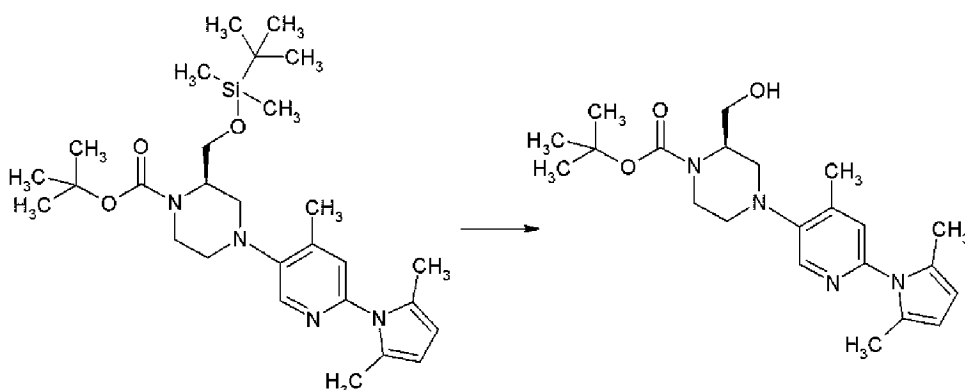
**[(R)-4-(6-Амино-пиридин-3-ил)-пиперазин-2-ил]-метанол дигидрохлорид**



Трет-бутиловый эфир (*R*)-4-(6-амино-пиридин-3-ил)-2-(*трет*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,26 г, 2,98 ммоль) в DCM (10 мл) и 4М HCl в 1,4-диоксане (7,5 мл, 30,0 ммоль) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, суспендируют в простом эфире, фильтруют и промывают простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 838 мг (количественный)

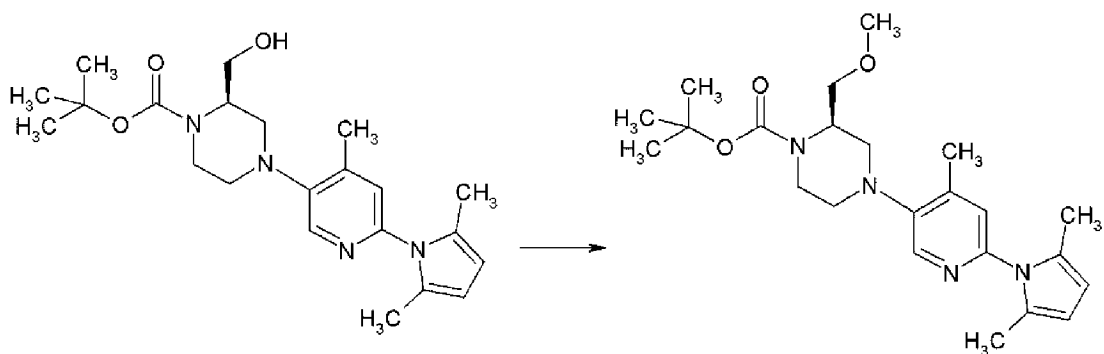
**трет-бутиловый эфир (*R*)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру (*R*)-2-(*трет*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метил-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (8,56 г, 16,1 ммоль) в THF (100 мл) добавляют тетрабутиламмонийфторид (16,1 мл, 16,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 6,10 г (91%) ESI-МС:  $m/z=417$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,98 мин (Метод 1)

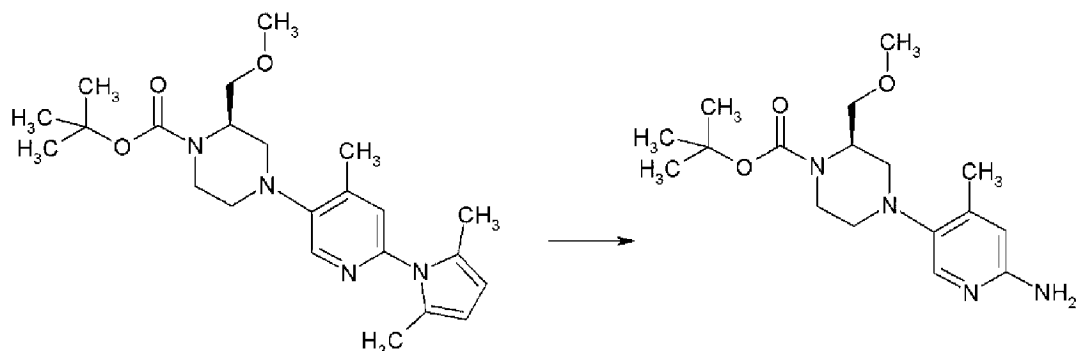
**трет-бутиловый эфир (*R*)-4-[6-(2,5-диметил-1-пиррол-1-ил)-4-метил-пиридин-3-ил]-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру (*R*)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метил-пиридин-3-ил]-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,00 г, 4,80 ммоль) и метилиодиду (915 мг, 7,20 ммоль) в DMA (15 мл) добавляют 60% NaH (230 мг, 5,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре и гасят водой. Смесь экстрагируют три раза при помощи EtOAc, объединенные органические слои промывают насыщенным солевым раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,80 г (87%) ESI-МС:  $m/z=431$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,12 мин (Метод 1)

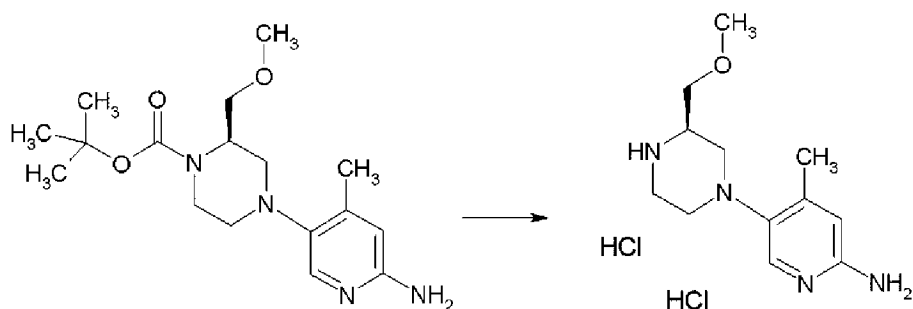
**трет-бутиловый эфир (*R*)-4-(6-амино-4-метилпиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (*R*)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,80 г, 4,18 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира (*R*)-4-(6-амино-4-метилпиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты

Выход: 1,07 г (87%) ESI-МС:  $m/z=353$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,44 мин (Метод 1)

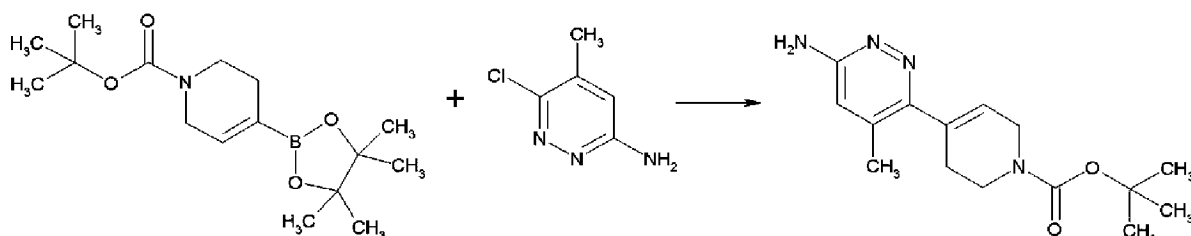
**5-((*R*)-3-Метоксиметил-пиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-2-иламин дигидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (*R*)-4-(6-амино-4-метил-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (440 мг, 1,25 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 406 мг (количественный)

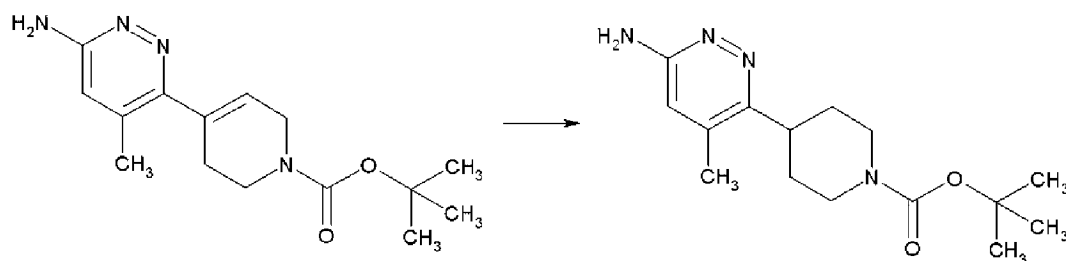
**трет-бутиловый эфир 4-(6-амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (538 мг, 1,74 ммоль) и 6-хлор-5-метил-пиридазин-3-иламина (250 мг, 1,74 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',6'-дигидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 326 мг (65%) ESI-МС:  $m/z=292$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,51 мин (Метод 5)

**трет-бутиловый эфир 4-(6-амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты**

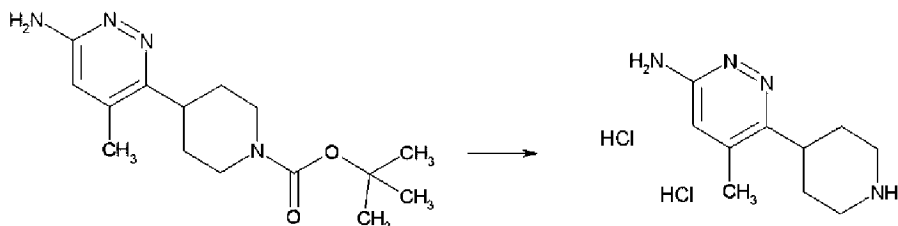


Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(6-амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (326 мг, 1,12 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-

[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 289 мг (88%) ESI-МС:  $m/z=293$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,60 мин (Метод 5)

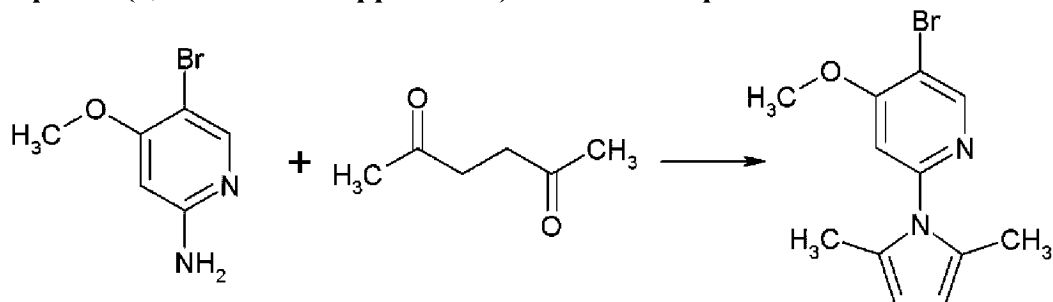
**5-Метил-6-пиперидин-4-ил-пиридазин-3-иламин дигидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(6-амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (175 мг, 0,60 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 154 мг (97%) ESI-МС:  $m/z=193$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,46 мин (Метод 2)

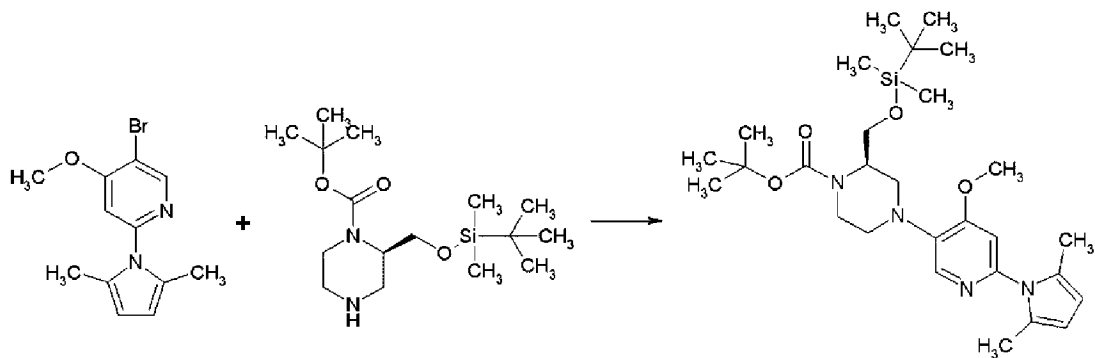
**5-Бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-бром-4-метокси-пиридин-2-иламина (10,6 г, 52,1 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метилпиридина.

Выход: 14,0 г (96%) ESI-МС:  $m/z=283$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,93 мин (Метод 3)

**трет-бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты**

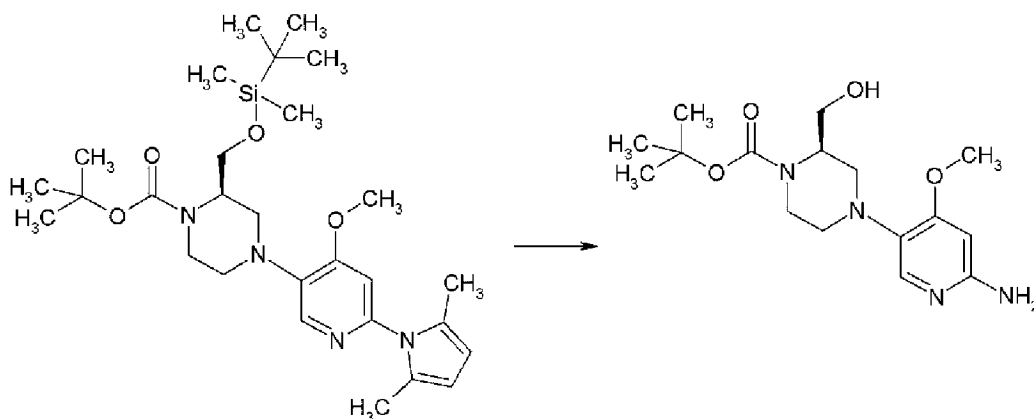


К 5-бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридину (1,24 г, 4,41 ммоль) и трет-бутиловому эфиру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,46 г, 4,41 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) добавляют трет-бутоксид

натрия (1,27 г, 13,2 ммоль) и CPhos-G3-палладацикл метансульфонат (178 мг, 0,22 ммоль). Смесь дегазируют азотом в течение 5 минут и перемешивают в течение 4 часов при 100°C. Реакционную смесь фильтруют через слой силикагеля и элюируют при помощи EtOAc. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,68 г (72%) ESI-МС:  $m/z=531$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,43 минут

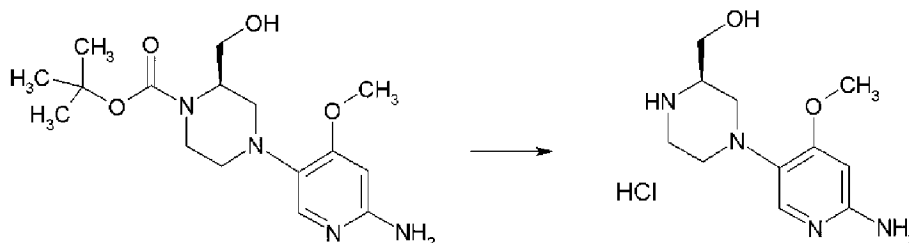
**трет-бутиловый эфир (R)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



Трет-бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,68 г, 3,17 ммоль), гидросиламин гидрохлорид (1,10 г, 15,8 ммоль) и триметиламин (320 мкл, 3,24 ммоль) в этаноле (6 мл) и воде (3 мл) перемешивают в течение 18 часов при 80°C. Снова добавляют гидросиламин гидрохлорид (440 мг, 6,33 ммоль) и перемешивают при 80°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (с получением указанного в заголовке соединения).

Выход: 620 мг (58%)

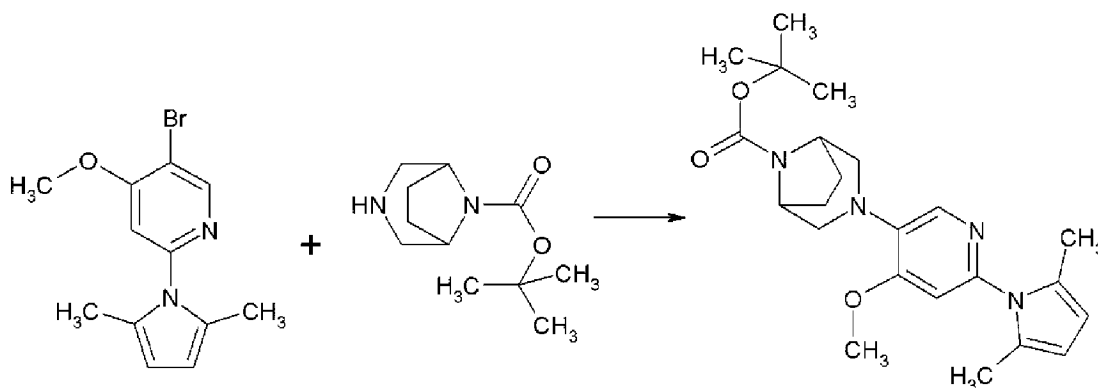
**[(R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-2-ил]-метанол гидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (R)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (620 мг, 1,83 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 503 мг (количественный)

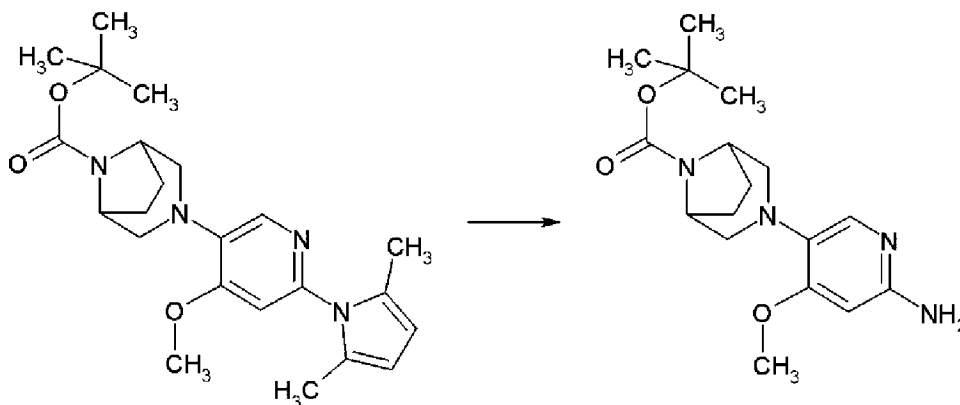
**трет-бутиловый эфир 3-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты**



К 5-бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридину (1,00 г, 3,56 ммоль) и трет-бутиловому эфиру 3,8-диаза-бицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты (830 мг, 3,91 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) добавляют трет-бутоксид натрия (3,48 г, 10,7 ммоль) и CPhos-G3-палладацикл метансульфонат (287 мг, 0,36 ммоль). Смесь дегазируют азотом в течение 5 минут и перемешивают в течение 18ч при 80°C. Реакционную смесь экстрагируют при помощи EtOAc, промывают насыщенным солевым раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 760 мг (52%) ESI-МС: m/z=412 (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,23 мин (Метод 1)

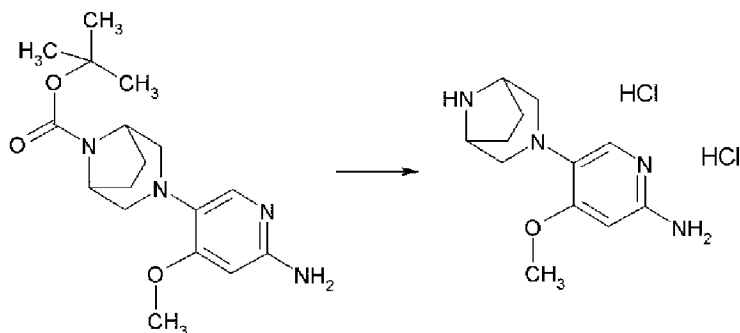
**трет-бутиловый эфир 3-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 3-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты (760 мг, 1,84 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Выход: 330 мг (54%) ESI-МС: m/z=335 (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,75 мин (Метод 6)

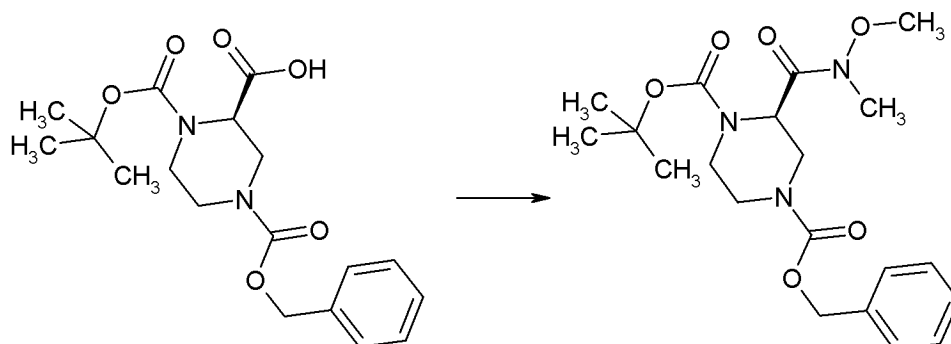
**5-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-метокси-2-пирролин-1-амин**

**дигидрохлорид**

Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 3-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты (330 мг, 0,99 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 330 мг (количественный) ESI-МС:  $m/z=235$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,15 мин (Метод 5)

**4-Бензил 1-трет-бутил (2R)-2-[метокси(метил)карбамоил]пиперазин-1,4-дикарбоксилат**

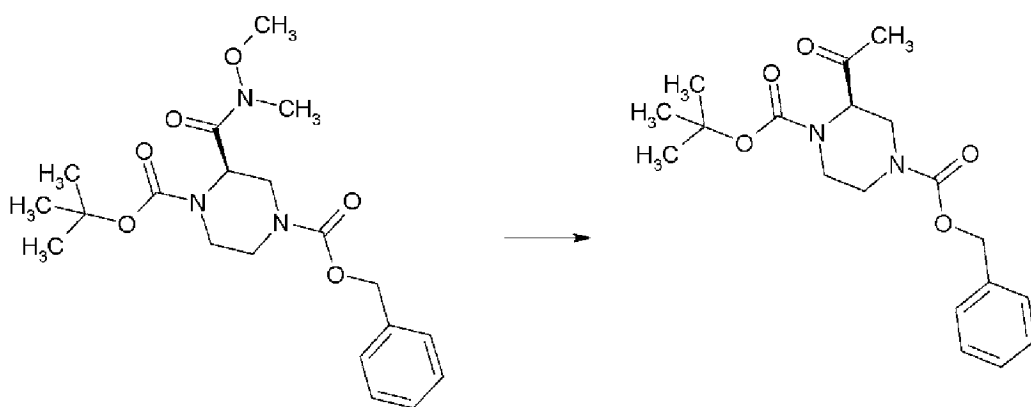


(2R)-4-[(бензилокси)карбонил]-1-[(трет-бутоксикарбонил)карбонил]пиперазин-2-карбоновую кислоту (4,00 г, 11,0 ммоль), DIPEA (5,1 мл, 27,4 ммоль), NATU (5,01 г, 13,2 ммоль) и N, O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (1,29 г, 13,2 ммоль) в DMA (40 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляют EtOAc, промывают водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 4,44 г (99%) ESI-МС:  $m/z=408$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**4-Бензил 1-трет-бутил (2R)-2-ацетилпиперазин-1,4-дикарбоксилат**

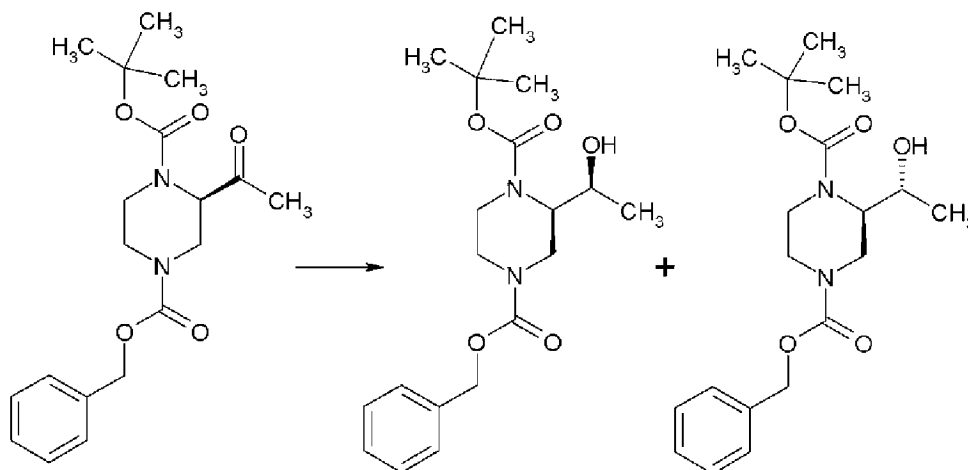




К охлажденной до  $-20^{\circ}\text{C}$  смеси 4-бензил 1-*трет*-бутил (2R)-2-[метокси(метил)карбамоил]-пиперазин-1,4-дикарбоксилата (4,40 г, 10,80 ммоль) в THF (25 мл) добавляют по каплям метилмагнийбромид (5,40 мл, 16,20 ммоль) и перемешивают при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , разбавляют при помощи EtOAc и промывают водой+1N HCl и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией с получением желаемого продукта. Дополнительную очистку осуществляют путем разделения хиральной хроматографией с получением чистого R энантиомера.

Выход: 2,38 г (61%)

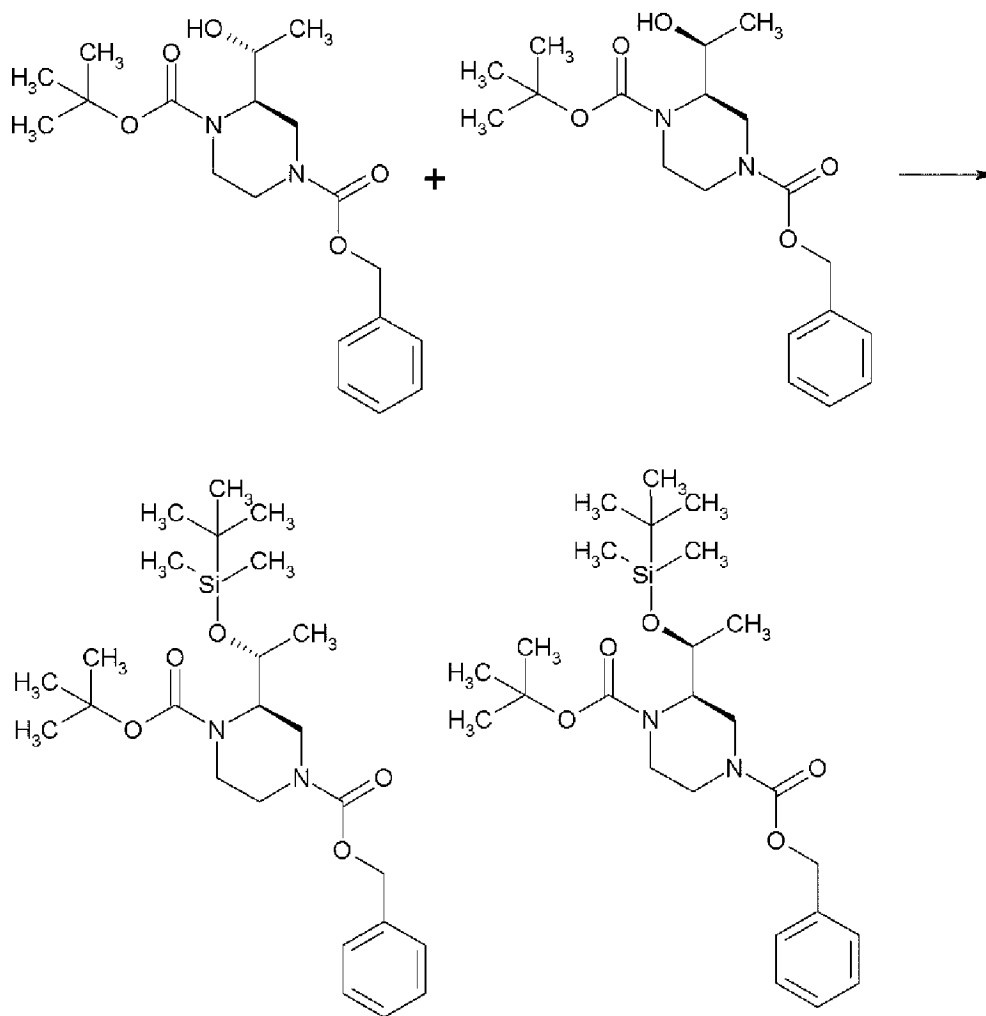
#### 4-Бензил 1-*трет*-бутил (2R)-2-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат



Борогидрид натрия (0,36 г, 9,52 ммоль) добавляют к (4-бензил 1-*трет*-бутил (2R)-2-ацетилпиперазин-1,4-дикарбоксилату (2,30 г, 6,35 ммоль) в метаноле (100 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 30 минут растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на диоксиде кремния.

Выход: 2,10 г (91%)

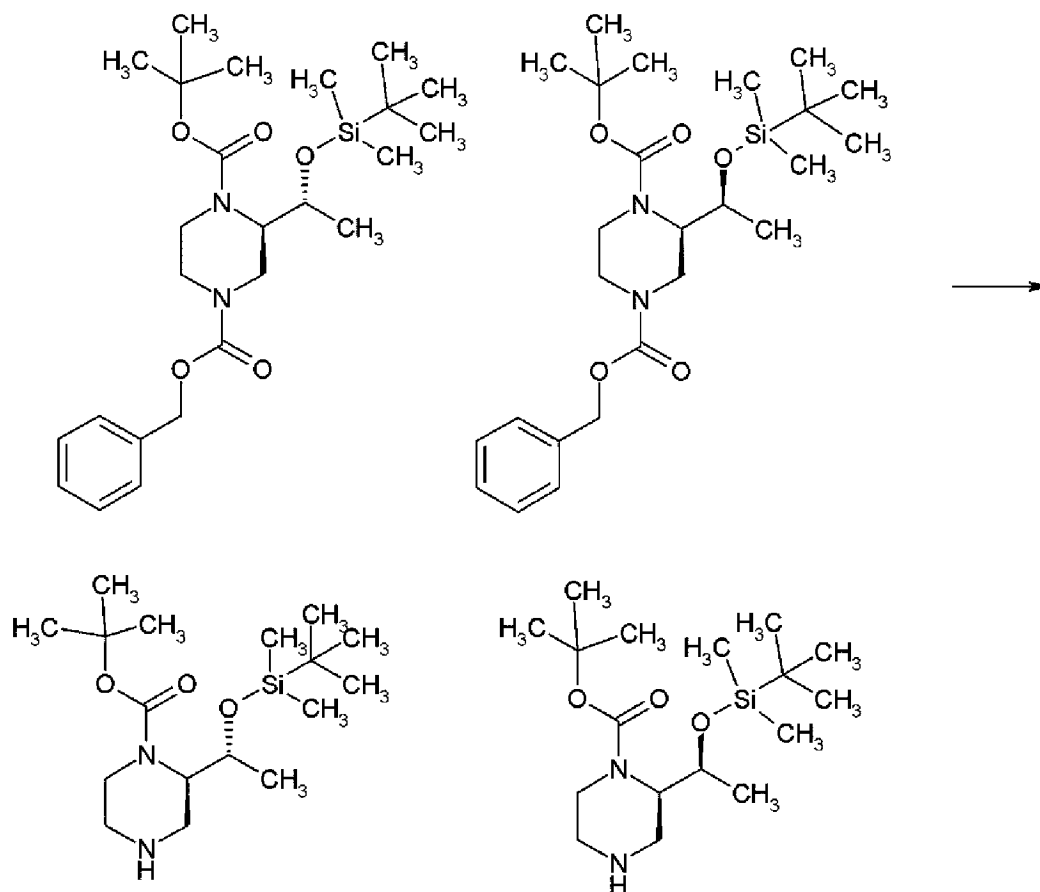
**4-Бензил 1-*трет*-бутил (2R)-2-{1-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиперазин-1,4-дикарбоксилат**



трет-Бутил(хлор)диметилсилан (1,30 г, 8,64 ммоль) добавляют к 4-бензил 1-*трет*-бутил (2R)-2-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилату (2,10 г, 5,76 ммоль) и имидазолу (1,18 г, 17,29 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. После добавления воды (10 мл) водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным солевым раствором. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на диоксиде кремния.

Выход: 2,75 г (99,7%)

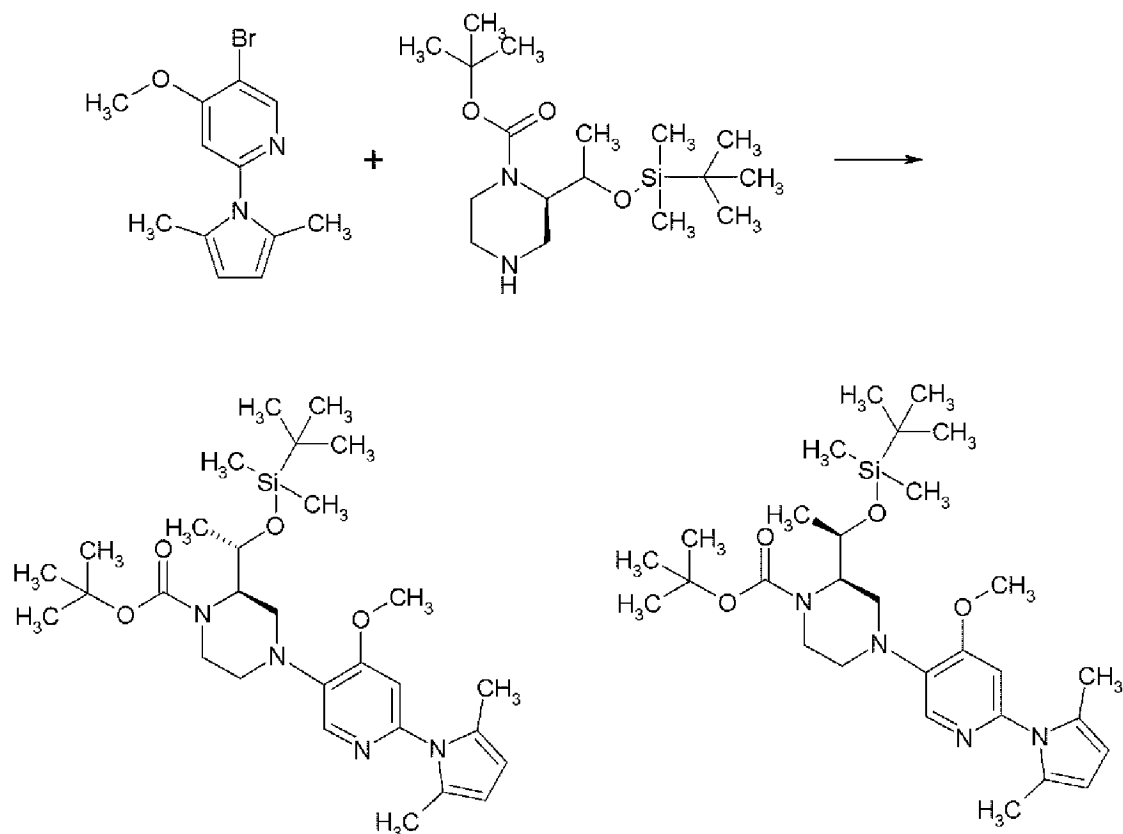
***трет*-Бутил (2R)-2-{1-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиперазин-1-карбоксилат**



В атмосфере водорода (баллон) 4-бензил 1-*tert*-бутил (2*R*)-2-{1-[(*tert*-бутилдиметилсилил)-окси]этил}пиперазин-1,4-дикарбоксилат (2,75 г, 5,75 ммоль) и Pd/C (0,20 г) перемешивают при комнатной температуре в этаноле (50 мл) в течение 2 часов. После удаления катализатора фильтрованием через Целит® растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток фильтруют через диоксид кремния, элюируя смесью 10% MeOH/дихлорметан.

Выход: 1,89 г (96%)

**(*tert*-Бутил (2*R*)-2-{1-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]этил}-4-[6-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат**

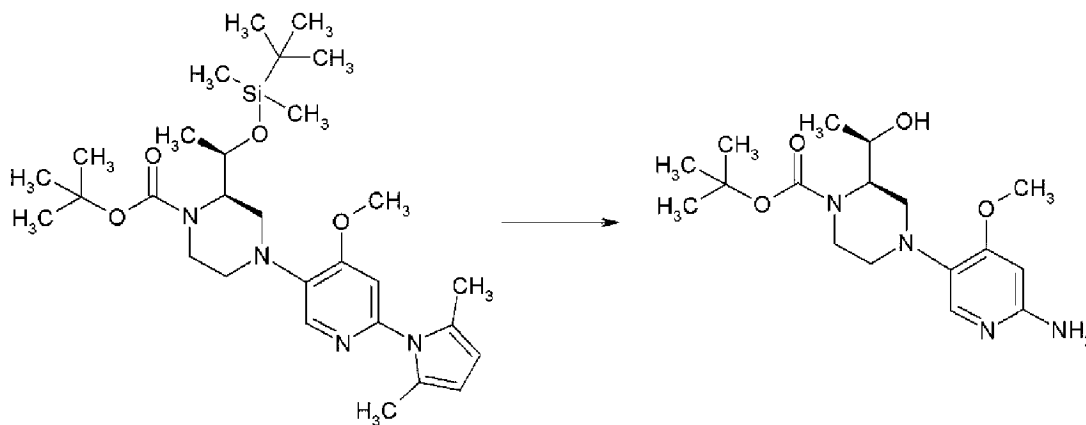


К *трет*-бутил (2*R*)-2-{1-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиперазин-1-карбоксилату (1,89 г, 5,49 ммоль) и 5-бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридину (1,54 г, 5,49 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляют CPhos-G3-палладацикл метансульфонат (0,22 г) и трет-бутоксид натрия (1,58 г, 16,5 ммоль) и реакционную смесь продувают азотом. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтруют через слой диоксида кремния, элюируя при помощи EtOAc, и концентрируют. Остаток очищают два раза хроматографией на диоксиде кремния с получением указанных в заголовке соединений.

Выход:

*трет*-бутил (2*R*)-2-[(1*S*)-1-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-[6-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат: 0,57 г (19%)  
и *трет*-бутил (2*R*)-2-[(1*R*)-1-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-[6-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат: 0,78 г (26%)

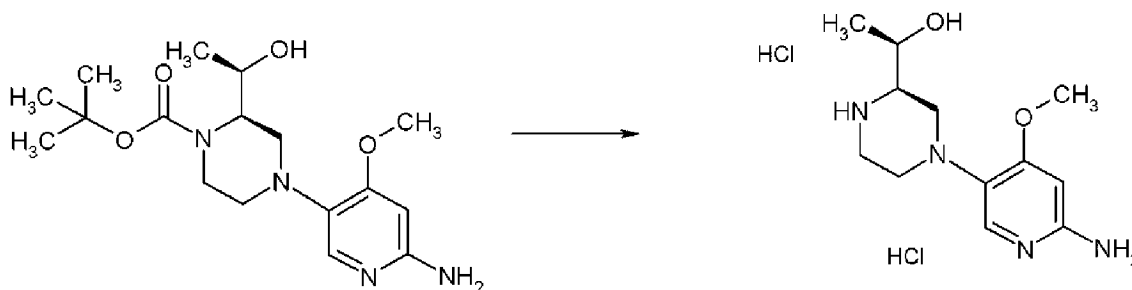
***трет*-Бутил (2*R*)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-2-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат**



*tert*-Бутил (2*R*)-2-[(1*R*)-1-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-[6-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат (0,87 г, 1,60 ммоль), гидроксилламин гидрохлорид (0,56 г, 7,99 ммоль) и триметиламин (0,22 мл, 1,60 ммоль) в 8 мл этанола и 4 мл воды нагревают при 80°C в течение 42 часов. Добавляют дополнительное количество гидроксилламина гидрохлорида (0,22 г, 3,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, поглощают в дихлорметан и фильтруют. Желаемое соединение очищают хроматографией на диоксиде кремния

Выход: 0,20 г (36%),

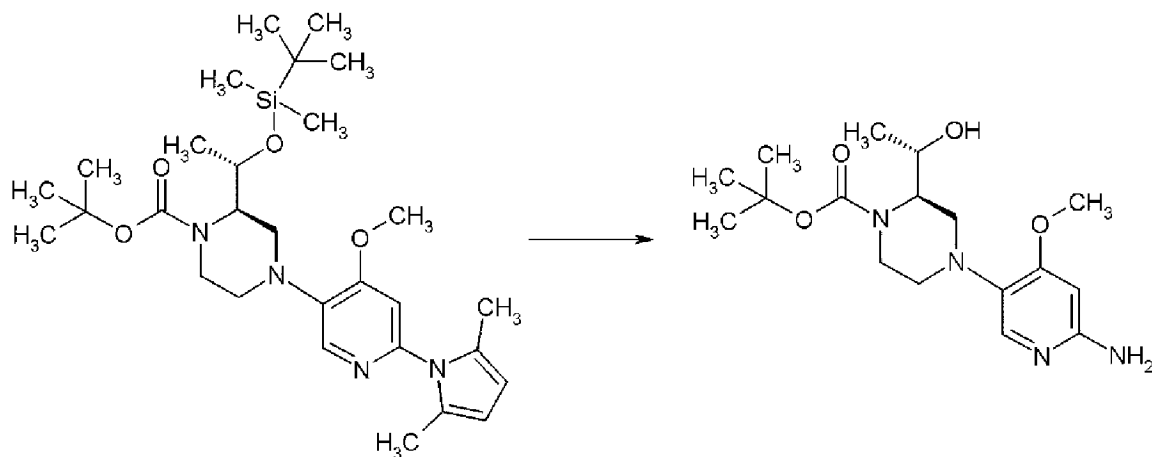
(1*R*)-1-[(2*R*)-4-(6-Амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол дигидрохлорид



Раствор 4*N* HCl в диоксане (0,71 мл, 2,84 ммоль) добавляют к *tert*-бутил (2*R*)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-2-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]пиперазин-1-карбоксилату (0,20 г, 0,57 ммоль) в 5 мл дихлорметана и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляют дополнительно 1 мл раствора 4*N* HCl в диоксану и перемешивают в течение 1ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток используют без дополнительной очистки.

Выход: 0,18 г (количественный)

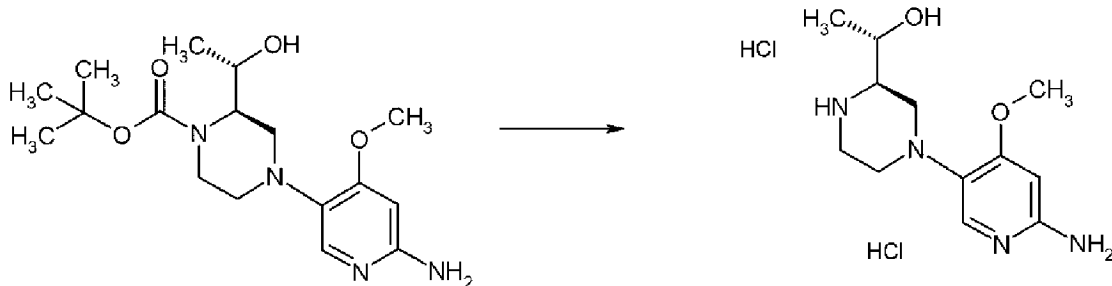
*tert*-Бутил (2*R*)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-2-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат



*трет*-Бутил (2*R*)-2-[(1*S*)-1-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-[6-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат (0,57 г, 1,04 ммоль), гидроксиламин гидрохлорид (0,36 г, 5,21 ммоль) и триметиламин (0,15 мл, 1,04 ммоль) в 4 мл этанола и 2 мл воды нагревают при 80°C в течение 42 часов. Добавляют дополнительное количество гидроксиламина гидрохлорида (0,15 г, 2,09 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, поглощают в дихлорметан и фильтруют. Желаемое соединение очищают хроматографией на диоксиде кремния и снова очищают при помощи ВЭЖХ

Выход: 0,12 г (33%),

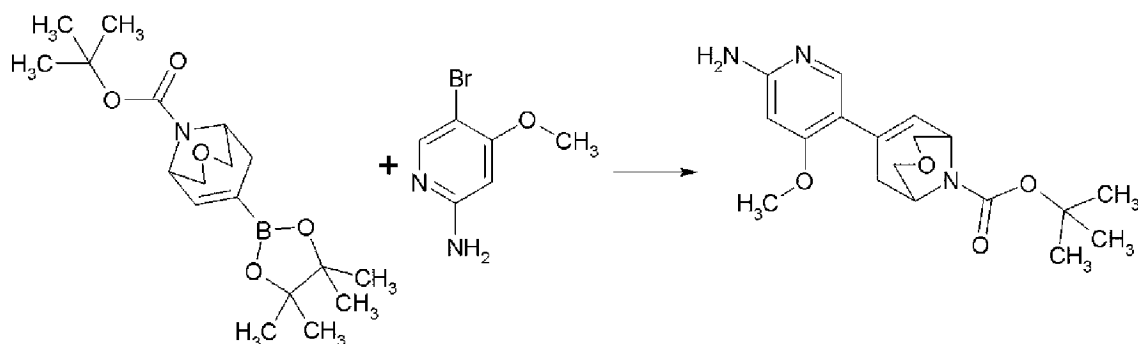
**(1*S*)-1-[(2*R*)-4-(6-Амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол дигидрохлорид**



Раствор 4*N* HCl в диоксане (0,50 мл, 2,00 ммоль) добавляют к *трет*-бутил (2*R*)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-2-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]пиперазин-1-карбоксилату (0,12 г, 0,34 ммоль) в 1 мл дихлорметана и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток используют без дополнительной очистки.

Выход: количественный

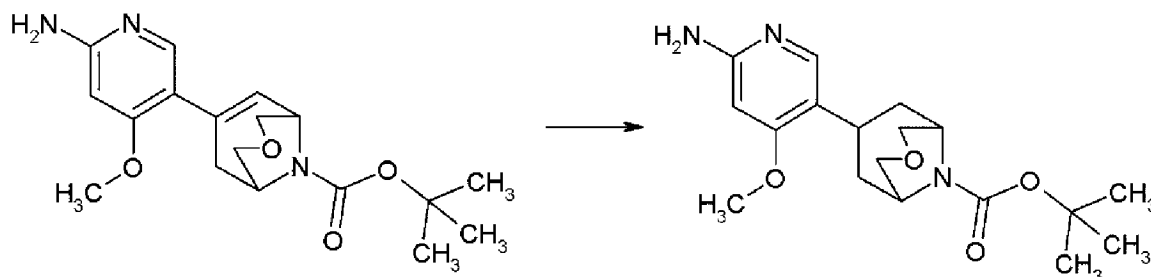
**трет-бутиловый эфир 7-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-бром-4-метокси-пиридин-2-иламина (202 мг, 1,00 ммоль) и трет-бутилового эфира 7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбоновой кислоты (350 мг, 1,00 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 220 мг (64%) ESI-МС:  $m/z=348$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,52 мин (Метод 2)

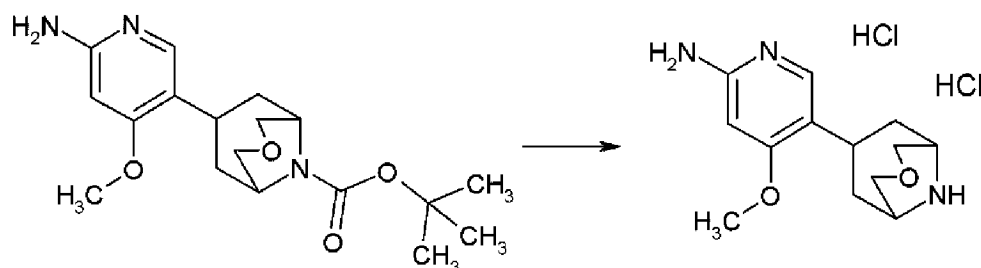
**трет-бутиловый эфир 7-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру 7-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбоновой кислоты (220 мг, 0,63 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляют Pd/C (67,0 мг, 0,06 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазируют, помещают под баллон H<sub>2</sub> и перемешивают в течение 18 часов при 50°C. Реакционную смесь фильтруют через Целит®, концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 145 мг (66%) ESI-МС:  $m/z=350$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,60 мин (Метод 2)

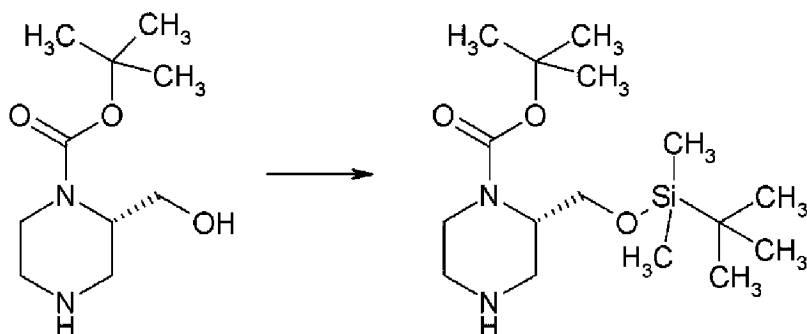
**4-Метокси-5-(3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нон-7-ил)-пиридин-2-иламин дигидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 7-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты (145 мг, 0,41 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 133 мг (количественный) ESI-МС:  $m/z=250$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,15 мин (Метод 5)

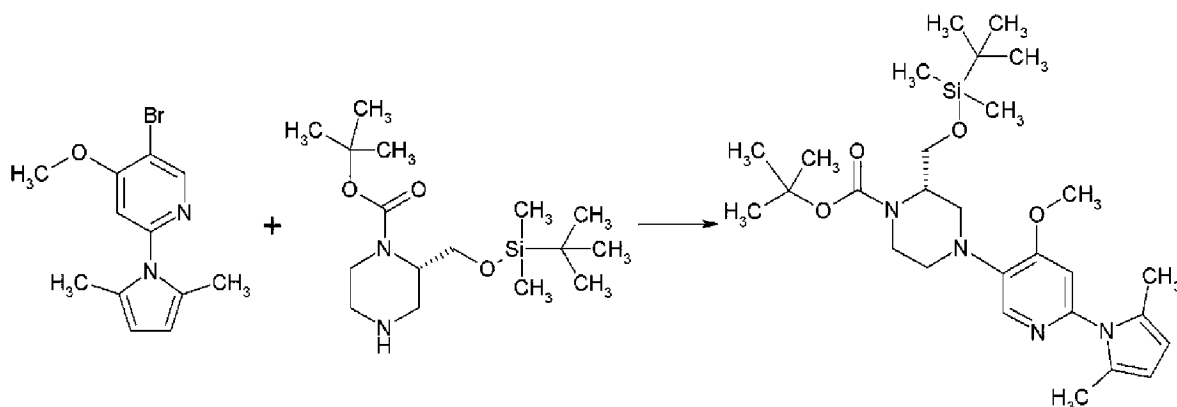
**трет-бутиловый эфир (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру (S)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,00 г, 9,25 ммоль) в DMA (10 мл) добавляют *трет*-бутилхлордиметилсилан (2,09 г, 13,9 ммоль) и имидазол (1,89 г, 27,7 ммоль) и реакцию смесь перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют  $NH_4Cl$ -раствором и экстрагируют при помощи EtOAc. Органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,80 г (92%)

**трет-бутиловый эфир (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



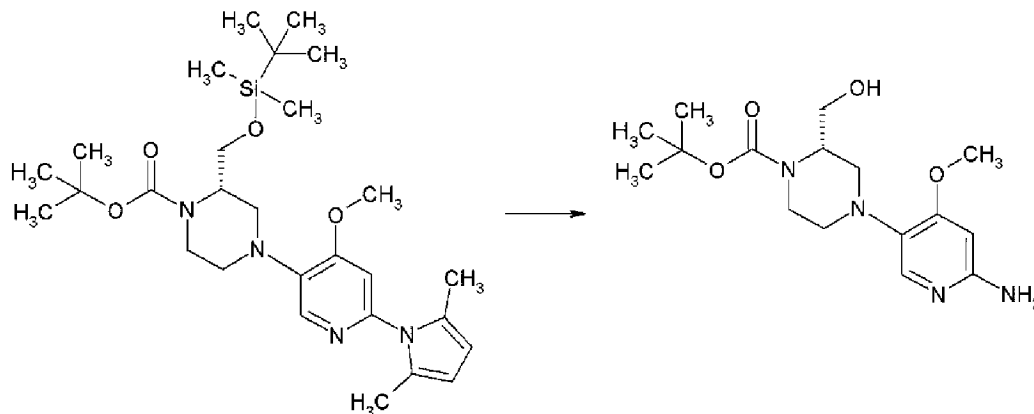
Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-бром-2-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридина (3,25 г, 11,6 ммоль) и трет-бутилового эфира (S)-2-(трет-



бутил-диметил-силанилоксиметил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (3,82 г, 11,6 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 3-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты.

Выход: 4,94 г (73%) ESI-МС:  $m/z=531$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 1,49 мин (Метод 3)

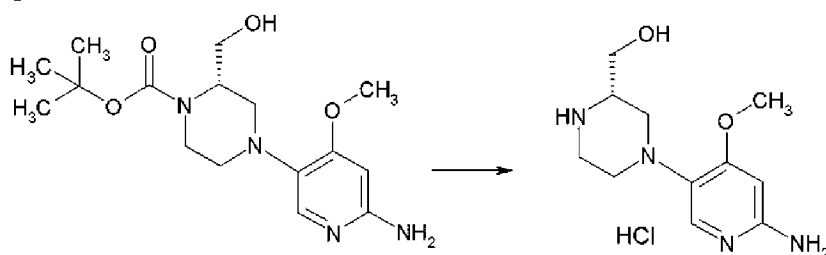
**трет-бутиловый эфир (S)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



трет-Бутиловый эфир (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (11,9 г, 22,4 ммоль), гидроксилламин гидрохлорид (3,89 г, 56,0 ммоль) и триметиламин (7,8 мл, 56,0 ммоль) в этаноле (30 мл) и воде (15 мл) перемешивают в течение 18 часов при 80°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,57 г (68%)

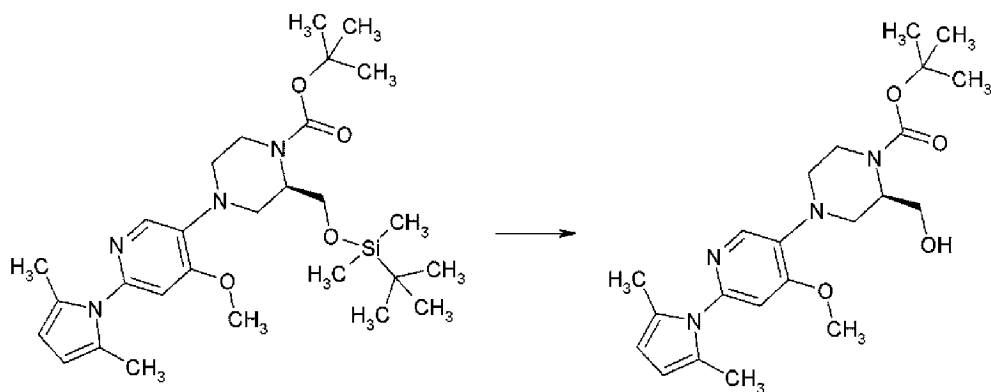
**(S)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-2-ил]-метанол гидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (S)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (264 мг, 0,58 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 160 мг (количественный)

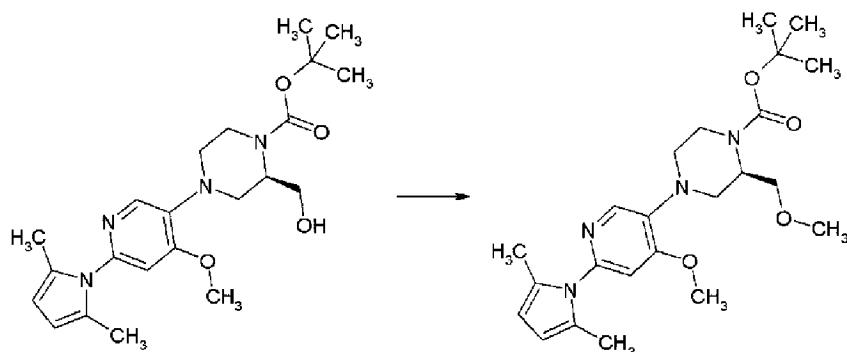
**трет-бутиловый эфир (R)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



К трет-бутиловому эфиру (*R*)-2-(*tert*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (8,56 г, 16,1 ммоль) в THF (100 мл) добавляют TBAF (1M в THF, 16,1 мл, 16,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2,5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией с получением указанного в заголовке продукта.

Выход: 180 мг (87%)

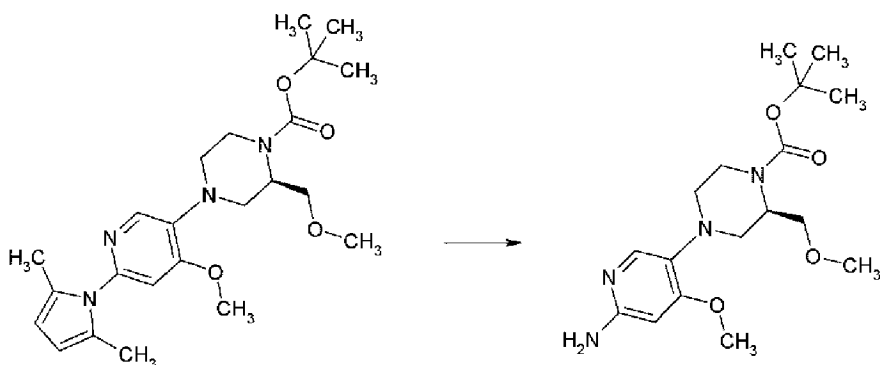
**трет-бутиловый эфир (*R*)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



NaH (60%, 230 мг, 9,58 ммоль) добавляют к трет-бутиловому эфиру (*R*)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,0 г, 4,80 ммоль) и MeI (401 мкл, 7,20 ммоль) в DMA (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляют воду и реакционную смесь экстрагируют при помощи EtOAc (3 раза). Объединенные органические слои промывают насыщенным солевым раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией с нормальной фазой.

Выход: 1,8 г (87%) ESI-МС:  $m/z=431$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,11 мин (Метод 1)

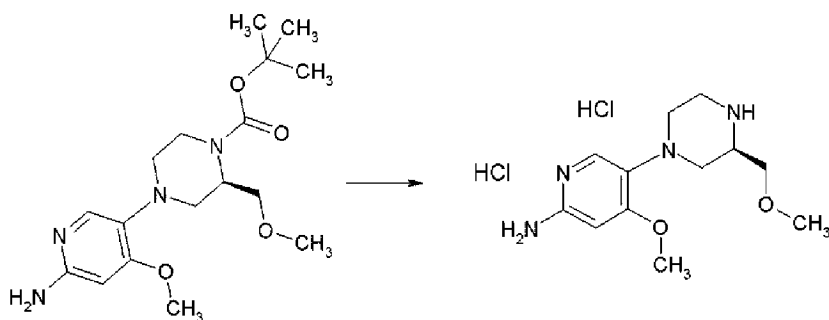
**трет-бутиловый эфир (*R*)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты**



трет-Бутиловый эфир (*R*)-4-[6-(2,5-диметил-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,8 г, 4,18 ммоль), гидроксилламин гидрохлорид (1,45 г, 20,9 ммоль) и триметиламин (0,58 мл, 4,18 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, суспендируют в DCM, фильтруют для удаления солей и концентрируют снова при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией с нормальной фазой с получением указанного в заголовке продукта.

Выход: 440 мг (30%) ESI-МС:  $m/z=353$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,44 мин (Метод 1)

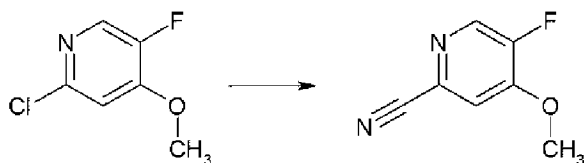
#### 4-Метокси-5-((*R*)-3-метоксиметил-пиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (*R*)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (440 мг, 1,25 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения [(*R*)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-пиперазин-2-ил]-метанола гидрохлорида.

Выход: 406 мг (количественный)

#### 5-Фтор-4-метокси-пиридин-2-карбонитрил

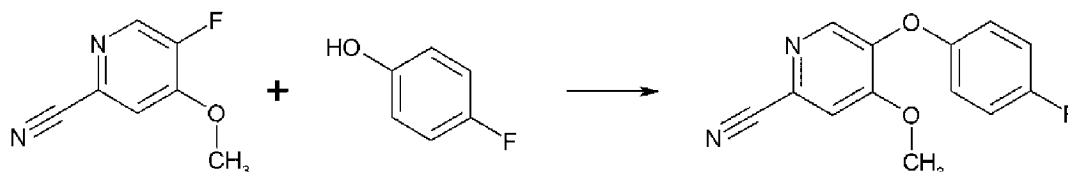


2-Хлор-5-фтор-4-метокси-пиридин (1,00 г, 6,19 ммоль) помещают в герметично

закрывающую пробирку. Добавляют цианид цинка (799 мг, 6,81 ммоль) и цинк (40,5 мг, 0,31 ммоль) и продувают аргоном. Затем добавляют  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (253 мг, 0,62 ммоль) и NMP и смесь нагревают в течение 45 минут при  $150^\circ\text{C}$  в микроволновой печи. К реакционной смеси добавляют воду и EtOAc и фильтруют через Целит®. Органический слой промывают раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 689 мг (73%) ESI-МС:  $m/z=153$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,61 мин (Метод 1)

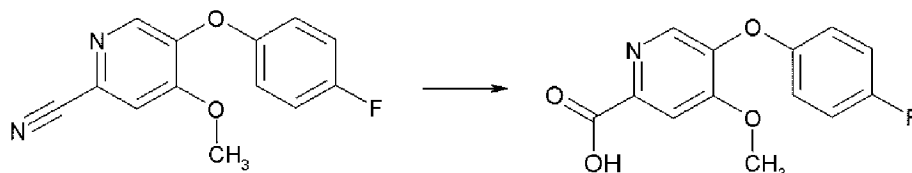
#### 5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил



5-Фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрил (6,00 г, 39,4 ммоль), 4-фторфенол (5,31 г, 47,3 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,0 г, 86,8 ммоль) в NMP (12 мл) нагревают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют при помощи EtOAc. Органический слой промывают насыщенным соевым раствором и сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в порошок с простым эфиром и гептаном с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 8,99 г (93%) ESI-МС:  $m/z=245$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,91 мин (Метод 1)

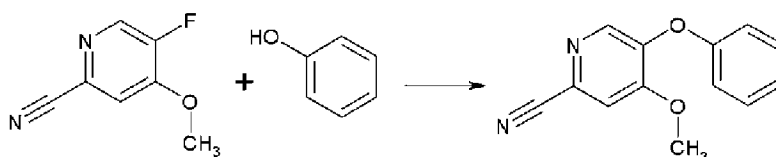
#### 5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



5-(4-Фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбонитрил (8,50 г, 34,8 ммоль) в водном растворе 2N NaOH (90 мл) перемешивают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и pH раствора доводят до pH 4,5 раствором 4 N HCl. Осадок собирают и сушат в сушильной печи с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 8,80 г (96%) ESI-МС:  $m/z=264$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 1,58 мин (Метод 4)

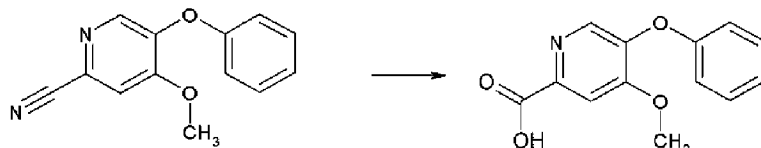
#### 4-Метокси-5-фенокси-пиридин-2-карбонитрил



5-Фтор-4-метокси-пиридин-2-карбонитрил (8,00 г, 52,6 ммоль), фенол (5,94 г, 63,1 ммоль) и  $K_2CO_3$  (16,0 г, 115 ммоль) в NMP (3 мл) нагревают при 100°C в течение 3 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют при помощи EtOAc. Органический слой промывают насыщенным соевым раствором и сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 11,5 г (93%) ESI-МС:  $m/z=227 (M+H)^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,92 мин (Метод 1)

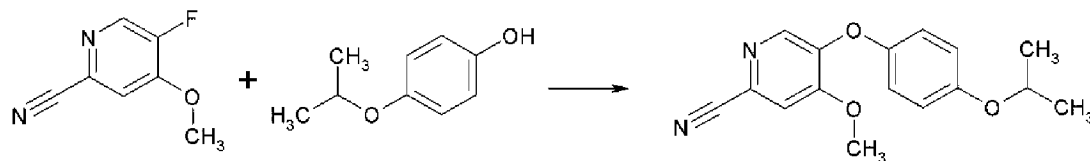
#### 4-Метокси-5-фенокси-пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-карбонитрила (11,5 г, 50,8 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 9,57 г (77%) ESI-МС:  $m/z=246 (M+H)^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 2,64 мин (Метод 4)

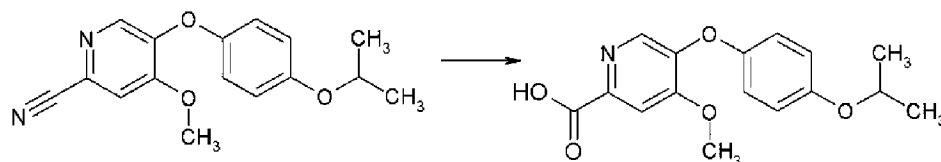
#### 5-(4-Изопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метокси-пиридин-2-карбонитрила (500 мг, 3,29 ммоль) и 4-изопропоксифенола (600 мг, 3,94 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-карбонитрила.

Выход: 850 мг (91%) ESI-МС:  $m/z=285 (M+H)^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 1,02 мин (Метод 1)

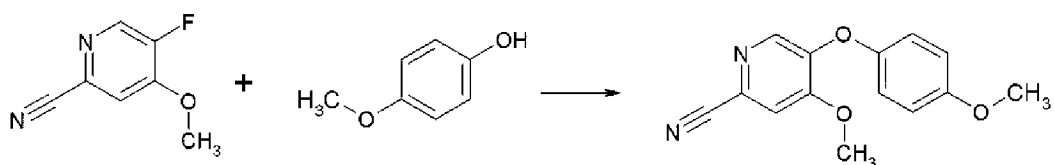
#### 5-(4-Изопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-(4-изопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбонитрила (200 мг, 0,70 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 190 мг (77%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,73 мин (Метод 1)

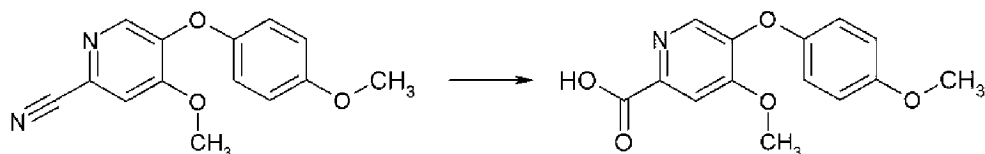
#### 4-Метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (500 мг, 3,29 ммоль) и 4-метоксифенола (490 мг, 3,94 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

Выход: 740 мг (88%)

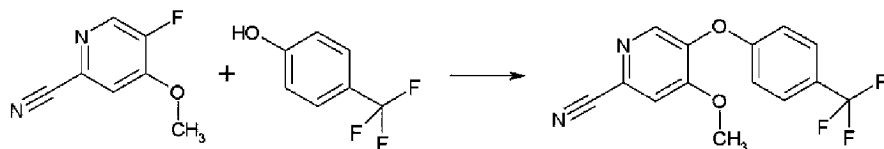
#### 4-Метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-карбонитрила (740 мг, 2,89 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 610 мг (77%)

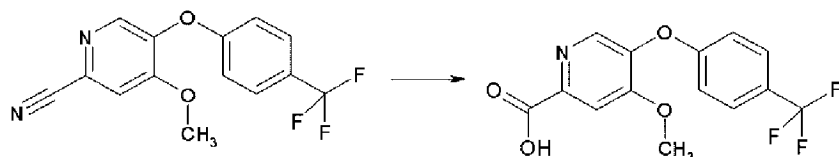
#### 4-Метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метокси-пиридин-2-карбонитрила (500 мг, 3,29 ммоль) и 4-трифторметилфенола (639 мг, 3,94 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

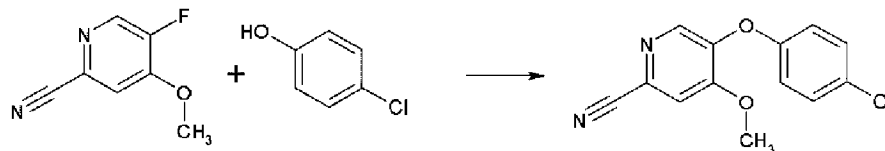
Выход: 320 мг (33%) ESI-МС:  $m/z=294$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 1,06 мин (Метод 1)

#### 4-Метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-карбоновая кислота



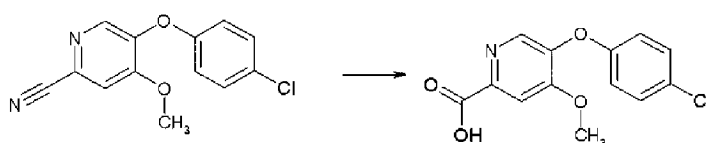
Указанное в заголовке соединение синтезируют из 4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-карбонитрила (151 мг, 0,51 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 150 мг (93%)

**5-(4-Хлор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбонитрил**

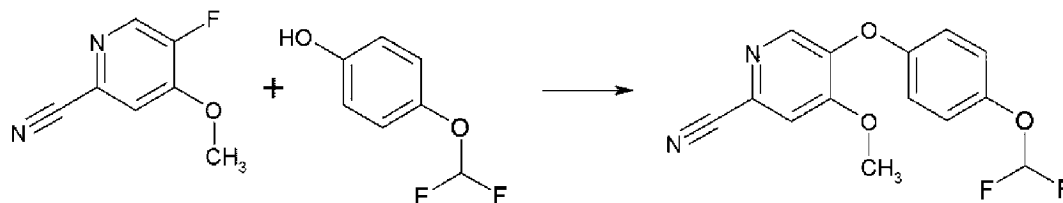
Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (500 мг, 3,29 ммоль) и 4-хлорфенола (507 мг, 3,94 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

Выход: 695 мг (81%)

**5-(4-Хлор-фенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота**

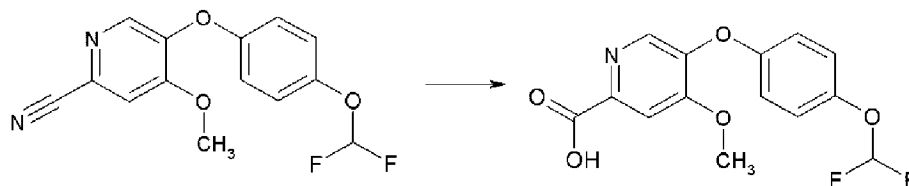
Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-(4-хлор-фенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (645 мг, 2,47 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 622 мг (90%) ESI-МС:  $m/z=280$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**5-(4-Дифторметокси-фенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (75,0 мг, 0,49 ммоль) и 4-дифторметоксифенола (101 мг, 0,63 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

Выход: 98,0 мг (68%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,93 мин (Метод 1)

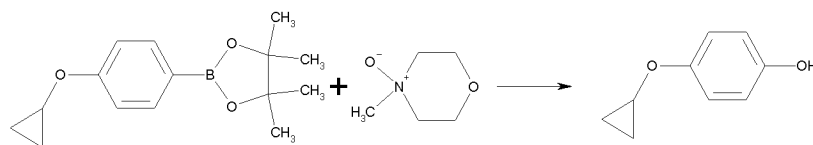
**5-(4-Дифторметокси-фенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота**

Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-(4-дифторметокси-фенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (98,0 мг, 0,34 ммоль) в соответствии с процедурой,

описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 94,0 мг (90%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,60 мин (Метод 1)

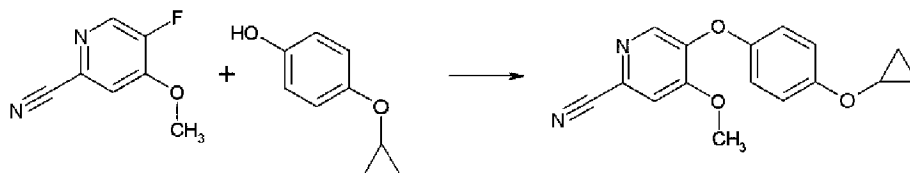
#### 4-Циклопропоксифенол



2-(4-Циклопропокси-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан (800 мг, 3,08 ммоль) и 4-метил-морфолин 4-оксид (1,03 г, 8,83 ммоль) в THF (100 мл) перемешивают при 75°C в течение 1,5 часа и затем в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 389 мг (84%)

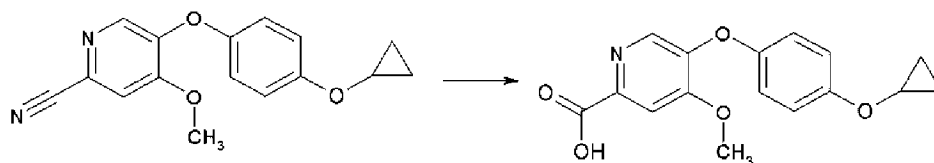
#### 5-(4-Циклопропокси-фенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (350 мг, 2,30 ммоль) и 4-циклопропоксифенола (389 мг, 2,59 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

Выход: 342 мг (53%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 1,00 мин (Метод 1)

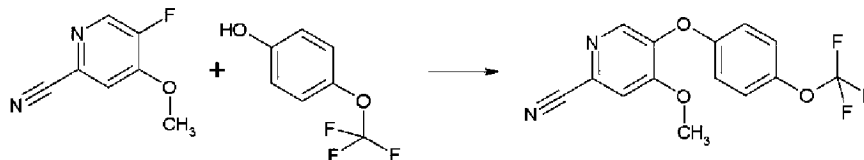
#### 5-(4-Циклопропокси-фенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-(4-циклопропокси-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбонитрила (100 мг, 0,35 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 622 мг (90%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,63 мин (Метод 1)

#### 4-Метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-пиридин-2-карбонитрил

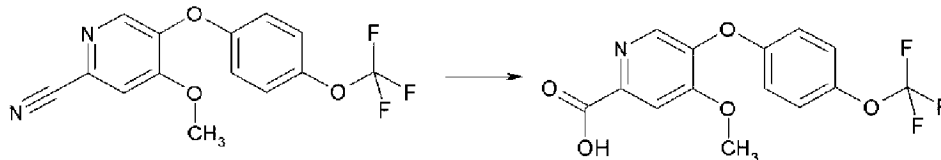




Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (115 мг, 0,76 ммоль) и 4-трифторметоксифенола (162 мг, 0,91 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

Выход: 140 мг (60%)

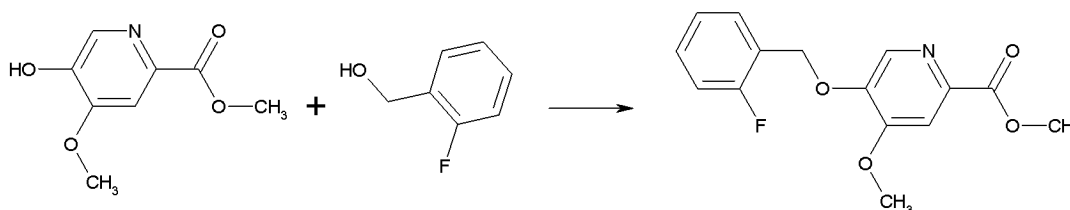
#### 4-Метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 4-метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-пиридин-2-карбонитрила (150 мг, 0,48 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-Фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 120 мг (75%)

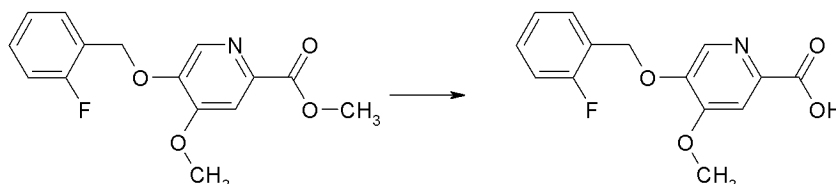
#### метиловый эфир 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



К метилому эфиру 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль), трифенилфосфину (372 мг, 1,42 ммоль) и 2-фторбензиловому спирту (114 мкл, 1,065 ммоль) в THF (2 мл) добавляют диэтилазодикарбоксилат (646 мкл, 1,42 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 часов. Полученную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 66,0 мг (32%)  $R_f$ (ВЭЖХ): 0,77 мин (Метод 1)

#### 5-(2-Фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

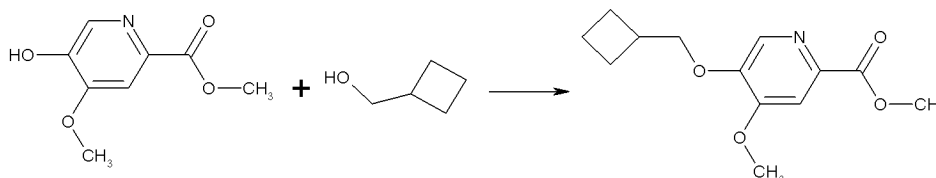


К метилому эфиру 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (66,0 мг, 0,23 ммоль) в THF/воде/MeOH (3 мл/1 мл/1 мл) добавляют LiOH (38,0 мг, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляют до pH 4,5 раствором 4 N HCl и концентрируют в вакууме.

Остаток растворяют в DCM и толуоле и концентрируют снова при пониженном давлении. Продукт используют без дополнительной очистки.

Выход: 62,0 мг (99%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,48 мин (Метод 1)

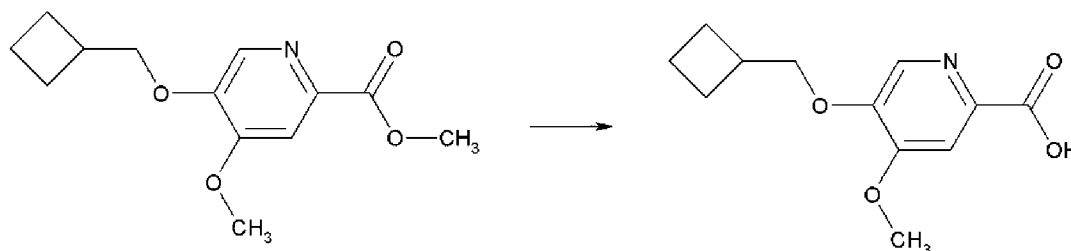
**метиловый эфир 5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и циклобутилметанола (91,7 мг, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 132 мг (74%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,80 мин (Метод 1)

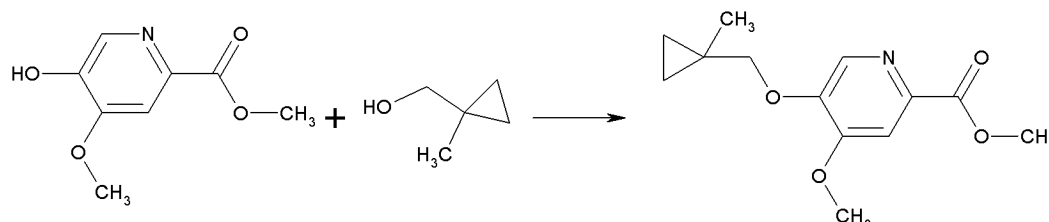
**5-Циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (132 мг, 0,53 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 124 мг (количественный)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,53 мин (Метод 1)

**метиловый эфир 4-метокси-5-(1-метил-циклопропилметокси)-пиридин-2-карбоновой кислоты**

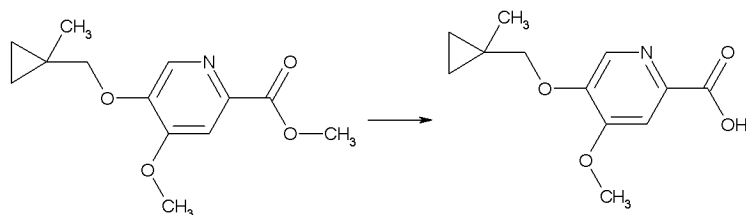


Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и (1-метил-циклопропил)-метанола (103 мг, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-

пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 115 мг (65%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,81 мин (Метод 1)

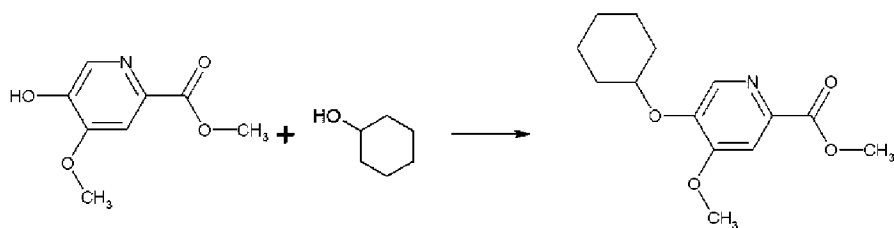
**4-Метокси-5-(1-метилциклопропилметокси)-пиридин-2-карбоновая кислота**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-циклобутилметокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (115 мг, 0,46 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 108 мг (количественный)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,52 мин (Метод 1)

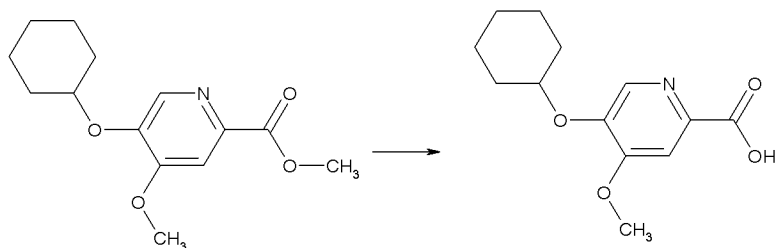
**метилловый эфир 5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и циклогексанола (111 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 171 мг (91%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,87 мин (Метод 1)

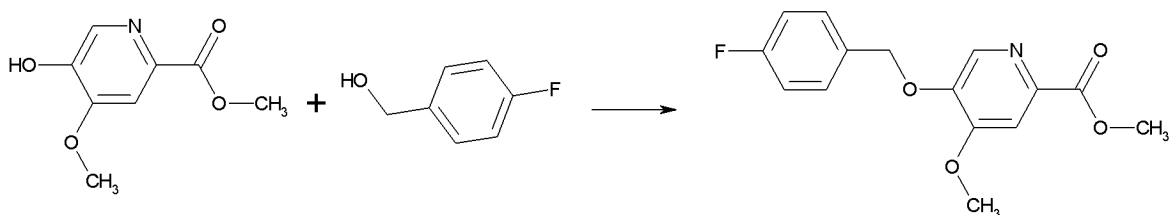
**5-Циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-циклогексилокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (131 мг, 0,49 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

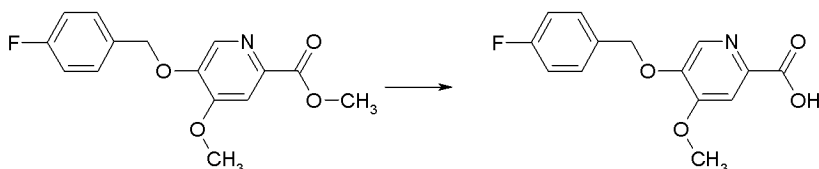
Выход: 124 мг (количественный)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,57 мин (Метод 1)

**метилловый эфир 5-(4-фторбензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой**

**КИСЛОТЫ**

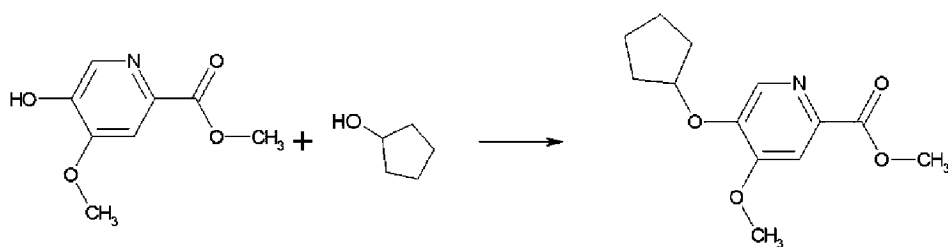
Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и (4-фторфенил)-метанола (115 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 150 мг (62%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,82 мин (Метод 1)

**5-(4-Фторбензилокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновая кислота**

Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-(4-фторбензилокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,44 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты.

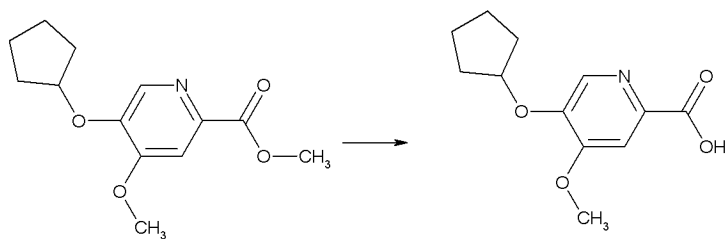
Выход: 177 мг (количественный)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,82 мин (Метод 1)

**метилловый эфир 5-циклопентилокси-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты**

Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и циклопентанола (96,7 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 170 мг (95%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,87 мин (Метод 1)

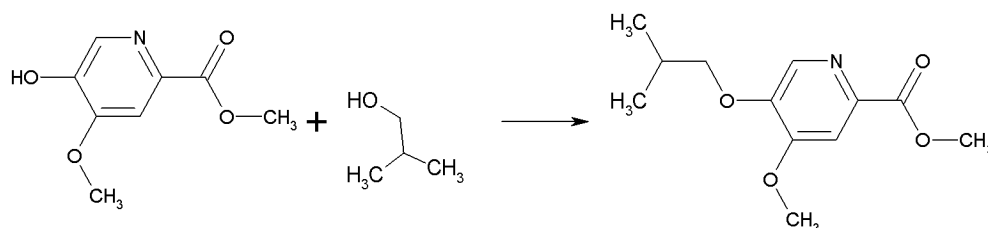
**5-Циклопентилокси-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновая кислота**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-циклопентилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,52 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 122 мг (99%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,49 мин (Метод 1)

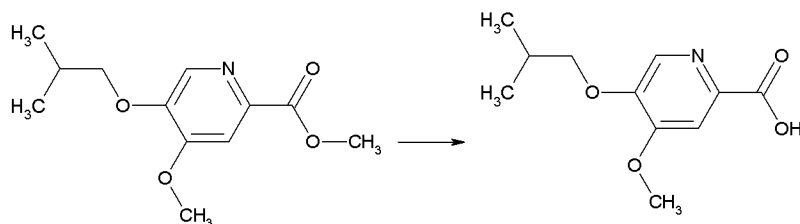
#### метилловый эфир 5-изобутокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и изобутилового спирта (71,6 мг, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 141 мг (92%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,78 мин (Метод 1)

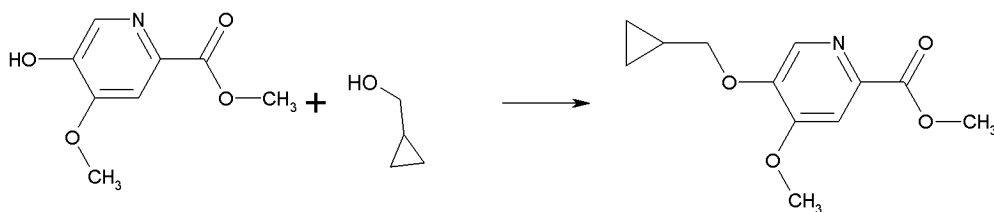
#### 5-Изобутокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-изобутокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (141 мг, 0,59 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 133 мг (количественный)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,51 мин (Метод 1)

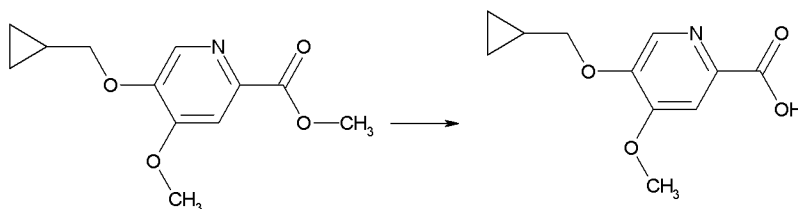
#### метилловый эфир 5-циклопропилметокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и циклопропилметанола (84,2 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 146 мг (87%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,74 мин (Метод 1)

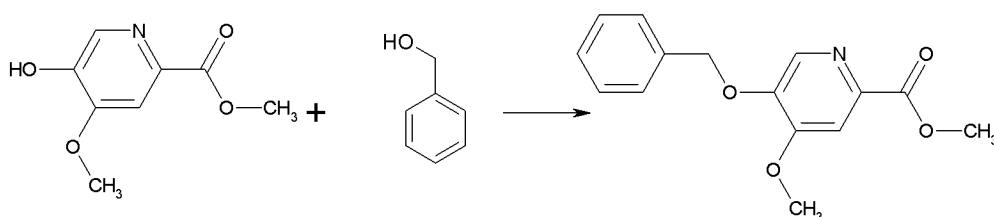
### 5-Циклопропилметокси-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-циклопропилметокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (325 мг, 1,37 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 358 мг (количественный) ESI-МС:  $m/z=224$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,40 мин (Метод 5)

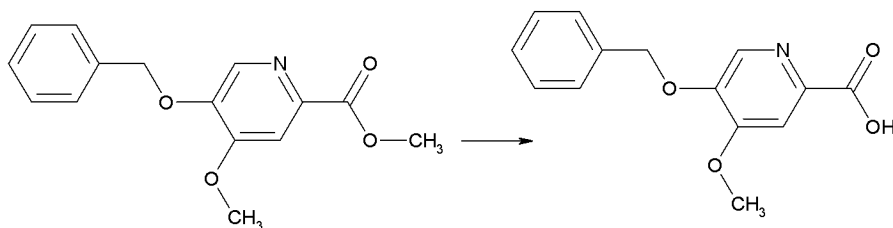
### метилловый эфир 5-бензилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и бензилового спирта (100 мкл, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 140 мг (80%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,79 мин (Метод 1)

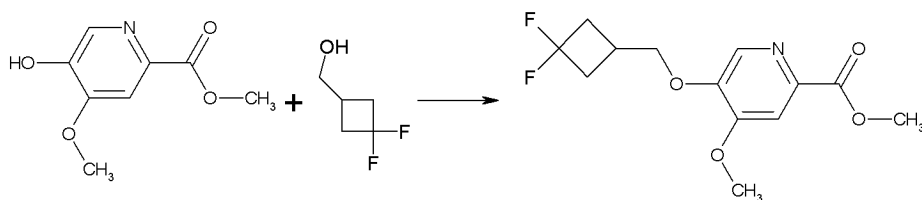
### 5-Бензилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-бензилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (140 мг, 0,51 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 358 мг (99%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,54 мин (Метод 1)

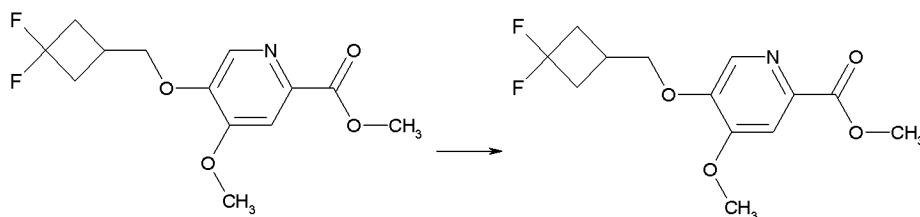
**метиловый эфир 5-(3,3-дифторциклобутилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и (3,3-дифторциклобутил)-метанола (150 мг, 0,82 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 111 мг (47%) ESI-МС:  $m/z=288$  (M+H)<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 1,20 мин (Метод 5)

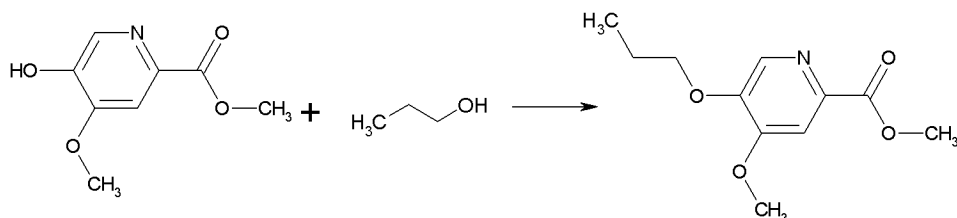
**5-(3,3-Дифторциклобутилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-(3,3-дифторциклобутилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (110 мг, 0,38 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 73,4 мг (70%) ESI-МС:  $m/z=274$  (M+H)<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,56 мин (Метод 5)

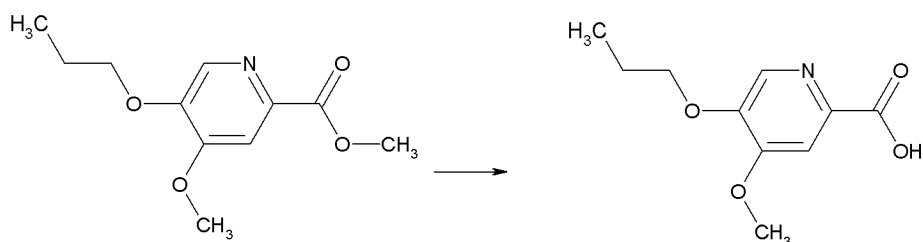
**метиловый эфир 4-метокси-5-прокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-2-пиридинкарбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и 1-пропанола (80,0 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-2-пиридинкарбоновой кислоты.

Выход: 114 мг (71%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,69 мин (Метод 1)

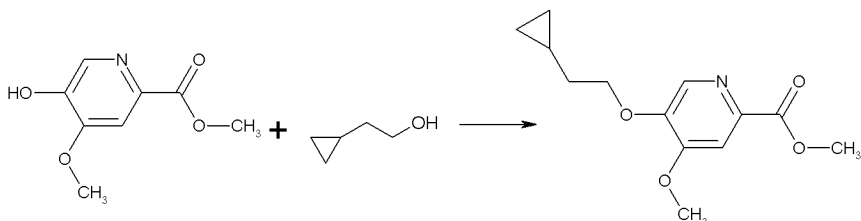
#### 4-Метокси-5-пропокси-2-пиридинкарбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 4-метокси-5-пропокси-2-пиридинкарбоновой кислоты (114 мг, 0,51 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-2-пиридинкарбоновой кислоты.

Выход: 106 мг (99%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,41 мин (Метод 1)

#### метилловый эфир 5-(2-циклопропилэтокси)-4-метокси-2-пиридинкарбоновой кислоты

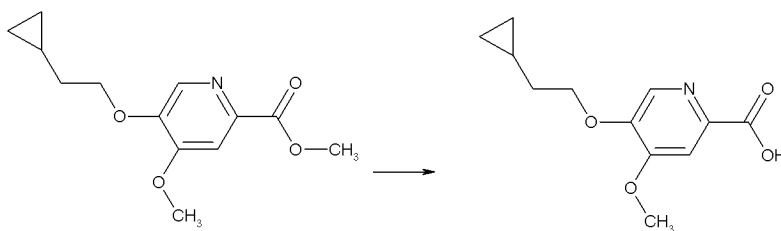


Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-2-пиридинкарбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и 2-циклопропилэтанола (91,7 мг, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-2-пиридинкарбоновой кислоты.

Выход: 130 мг (73%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,82 мин (Метод 1)

#### 5-(2-Циклопропилэтокси)-4-метокси-2-пиридинкарбоновая кислота

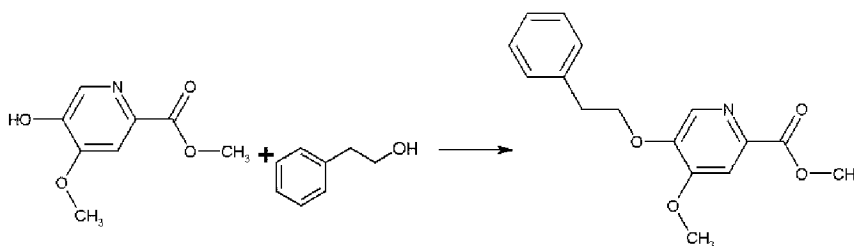




Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-(2-циклопропилэтоксид)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,52 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилоксид)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 122 мг (99%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,53 мин (Метод 1)

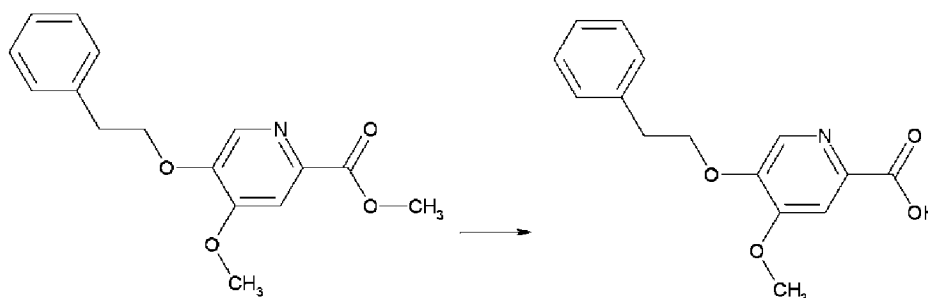
#### метилловый эфир 4-метокси-5-фенетилокси-пиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и 2-фенилэтанола (128 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилоксид)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 177 мг (87%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,90 мин (Метод 1)

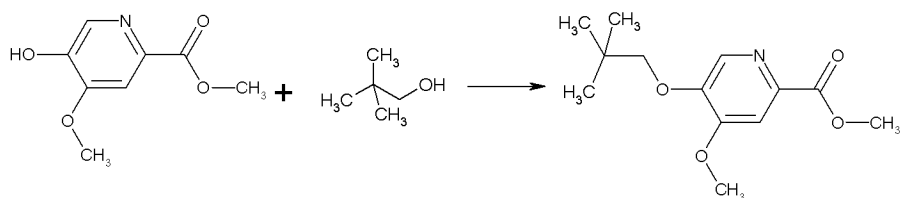
#### 4-Метокси-5-фенетилокси-пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 4-метокси-5-фенетилокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (177 мг, 0,62 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилоксид)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 168 мг (количественный)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,63 мин (Метод 1)

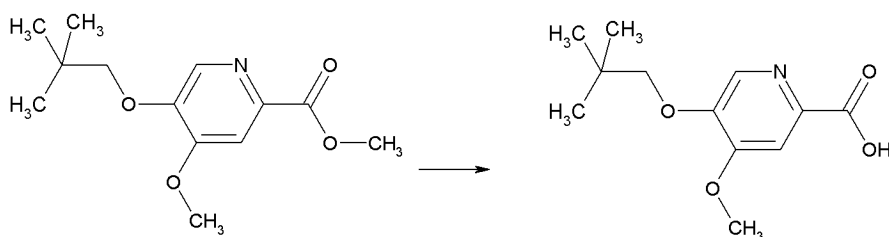
#### метилловый эфир 5-(2,2-диметилпропокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и 2,2-диметилпропан-1-ола (93,8 мг, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 160 мг (89%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,92 мин (Метод 1)

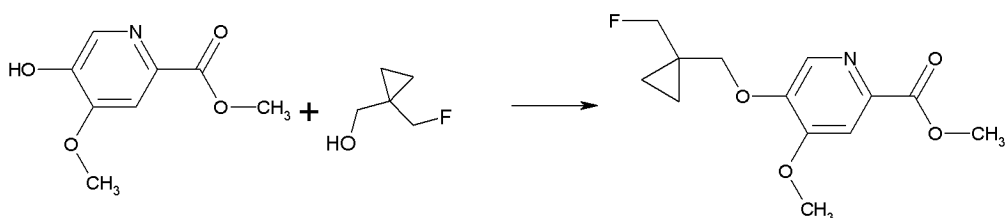
### 5-(2,2-Диметилпропокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-(2,2-диметилпропокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты (160 мг, 0,63 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 150 мг (99%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,61 мин (Метод 1)

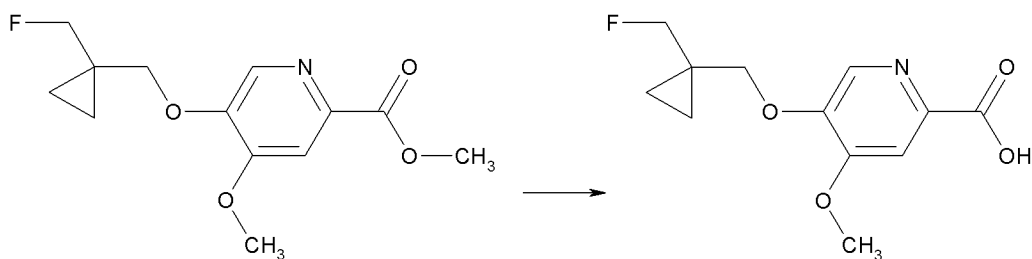
### метилловый эфир 5-(1-фторметил-циклопропилметокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и (1-фторметилциклопропил)-метанола (101 мг, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 159 мг (92%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,69 мин (Метод 1)

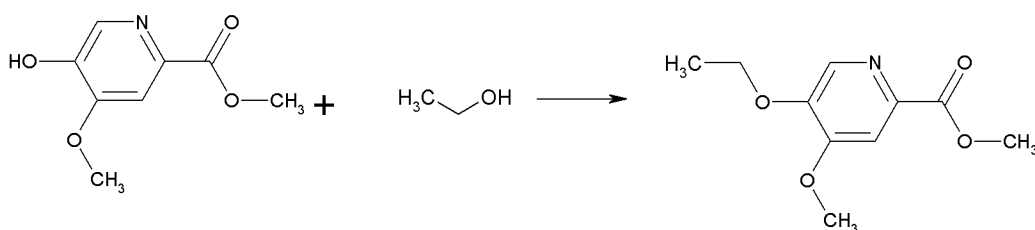
### 5-(1-Фторметилциклопропилметокси)-4-метокси-2-пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-(1-фторметилциклопропилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (159 мг, 0,59 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 150 мг (количественный)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,43 мин (Метод 1)

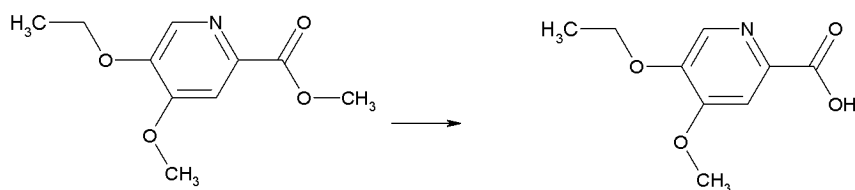
**метилловый эфир 5-этокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и этанола (62,1 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 151 мг (100%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,92 мин (Метод 1)

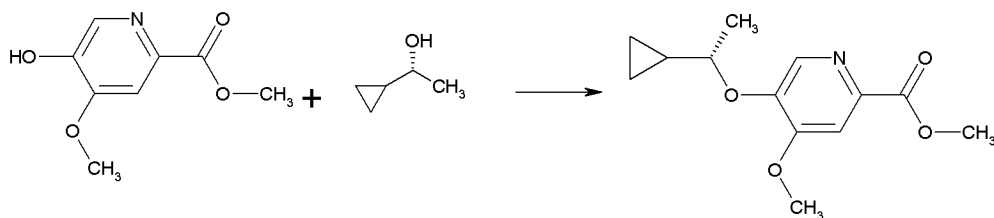
**5-Этокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-этокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (151 мг, 0,71 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 140 мг (99%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,83 мин (Метод 1)

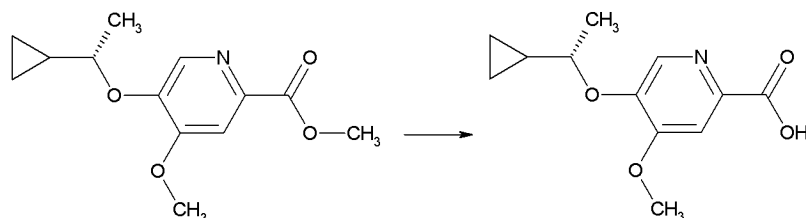
**метилловый эфир 5-((S)-1-йклопропилэтокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и (R)-1-циклопропилэтанола (83,2 мг, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 102 мг (63%)

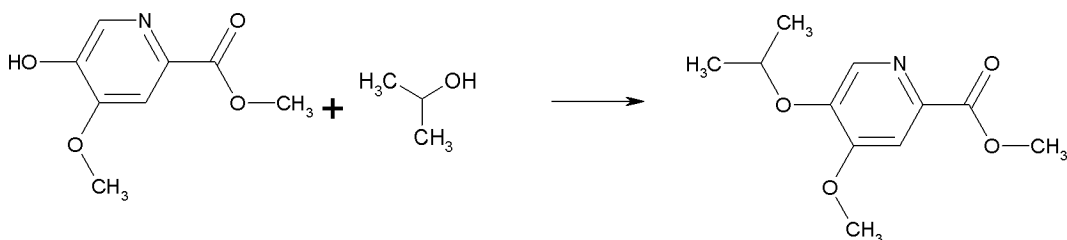
#### 5-((S)-1-Циклопропилэтокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-((S)-1-циклопропилэтокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (102 мг, 0,41 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 96,0 мг (100%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,51 мин (Метод 1)

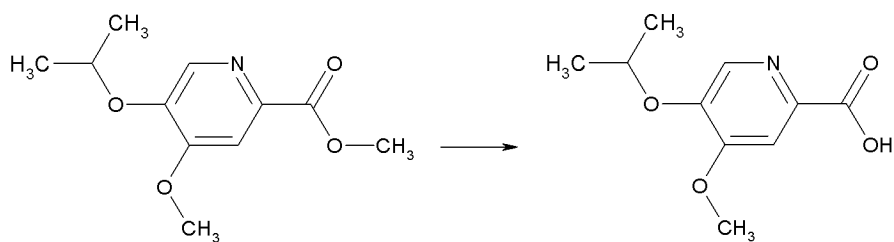
#### метилый эфир 5-изопропокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и пропан-2-ола (81,5 мкл, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 154 мг (96%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,62 мин (Метод 1)

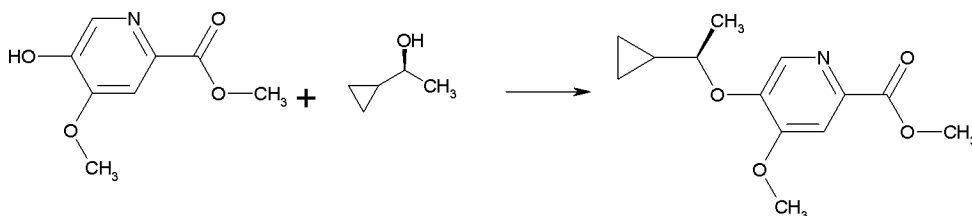
#### 5-Изопропокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-изопропокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (154 мг, 0,68 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 144 мг (количественный)

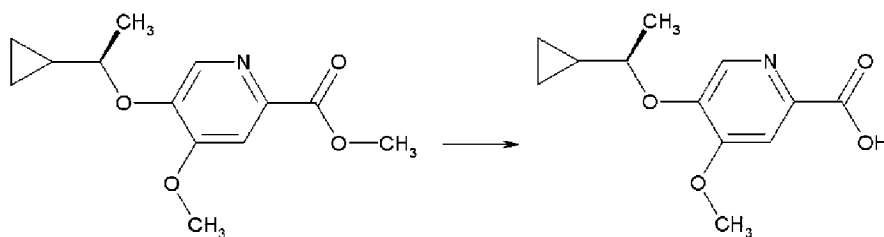
**метилый эфир 5-((R)-1-циклопропилэтоксид)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и (S)-1-циклопропилэтанола (83,2 мг, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 101 мг (63%)

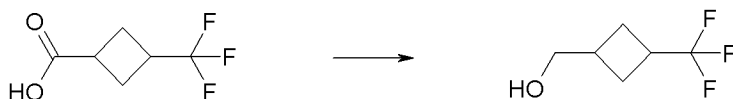
**5-((R)-1-Циклопропил-этоксид)-4-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-((R)-1-циклопропилэтоксид)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (101 мг, 0,40 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 94,0 мг (99%)  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,51 мин (Метод 1)

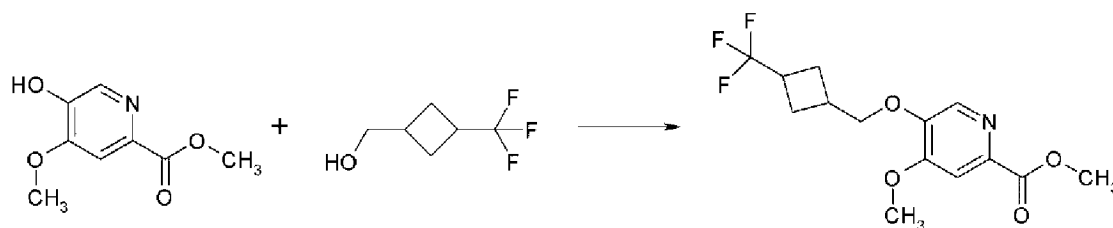
**3-(Трифторметил)циклобутил]метанол**



К 3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновой кислоте (50 мг, 0,29 ммоль) в THF (2 мл) добавляют CDI (57 мг, 0,36 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2ч. Добавляют борогидрид натрия (12 мг, 0,31 ммоль) в воде (0,5 мл) и реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляют раствором 1М HCl и экстрагируют при помощи DCM. Объединенные органические фазы отделяют и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют.

Выход: 45 мг (количественный)

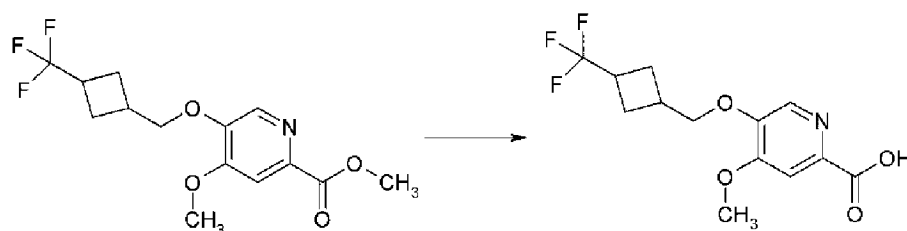
**Метил 4-метокси-5-{{3-(трифторметил)циклобутил}метокси}пиридин-2-карбоксилат**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метил 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоксилата (53 мг, 0,29 ммоль) и [3-(трифторметил)циклобутил]метанола (45 мг, 0,29 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 90 мг (97%)

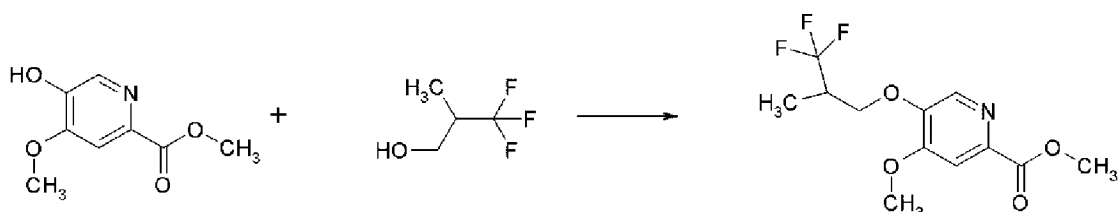
**4-Метокси-5-{{3-(трифторметил)циклобутил}метокси}пиридин-2-карбоновая кислота**



Водный раствор 4М NaOH (0,55 мл, 2,2 ммоль) добавляют к метил 4-метокси-5-{{3-(трифторметил)-циклобутил}метокси}-пиридин-2-карбоксилату (350 мг, 1,10 ммоль) в 5 мл метанола. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют водный раствор 4М HCl (0,5 мл) и реакцию смесь перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют DMF и желаемое соединение очищают при помощи ВЭЖХ.

Выход: 150 мг (45%)

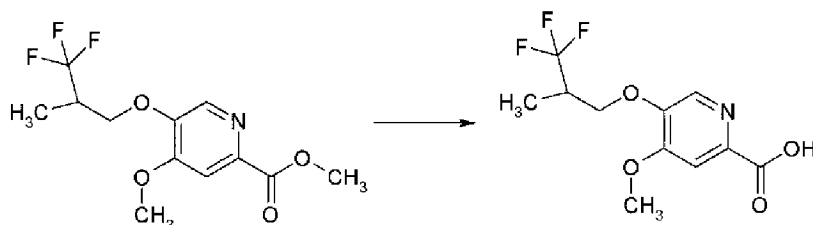
**Метил 4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбоксилат**



К метил 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоксилату (100 мг, 0,55 ммоль) в THF добавляют 3,3,3-трифтор-2-метилпропан-1-ол (105 мг, 0,82 ммоль) и трифенилфосфин (286 мг, 1,10 ммоль), а затем диизопропилазодикарбоксилат (221 мг, 1,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении и остаток очищают при помощи ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяют и лиофилизируют.

Выход: 160 мг (количественный)

#### 4-Метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбоновая кислота



Водный раствор 4М NaOH (0,52 мл, 2,08 ммоль) добавляют к метил 4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбоксилату (160 мг, 0,55 ммоль) в метаноле. Реакционную смесь перемешивают в течение 2ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализуют водным раствором 4М HCl и упаривают при пониженном давлении. Остаток используют без дополнительной очистки.

Выход: 150 мг (98%)

#### Общая процедура:

Процедуры для получения соединений по изобретению **1-80** обобщенно представлены в Таблице 3А. Анализ соединений по изобретению **1-80** обобщенно представлен в Таблице 3В.

**I:** К карбоновой кислоте (1 экв.) в DMA добавляют NATU (1,2 экв.) и перемешивают. Добавляют амин (1 экв.) и DIPEA (4,0 экв.) и перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. Очистка на ОФ-колонке (ACN/вода, кислотные или щелочные условия) или хроматографией на силикагеле.

**II:** Карбоновую кислоту (1 экв.) и CDI (1,5 экв.) перемешивают в DMA в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляют амин (1 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) и перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Очистка на ОФ-колонке (ACN/вода, кислотные или щелочные условия) или хроматографией на силикагеле.

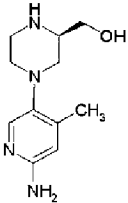
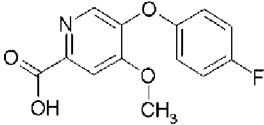
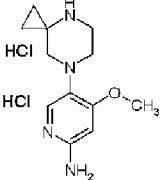
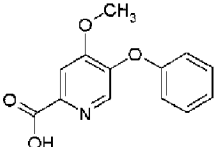
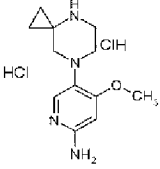
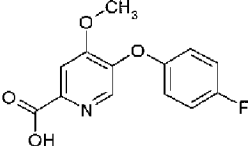
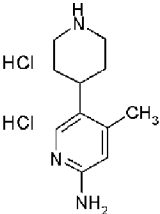
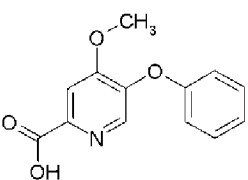
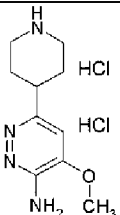
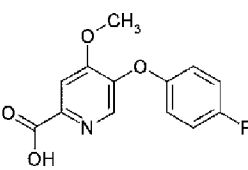
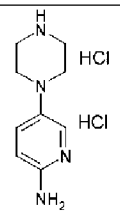
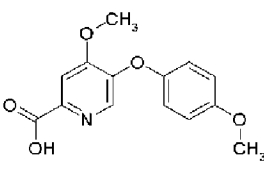
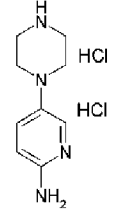
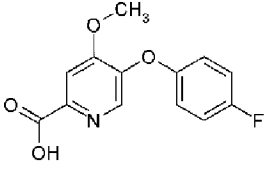
**III:** Амин (1,0 экв.), карбоновую кислоту (0,9 экв.), TBTU (1,0 экв.) и DIPEA (4,0 экв.) в NMP перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. Отфильтрованную реакционную смесь очищают на ОФ-колонке (ACN/вода, кислотные

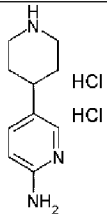
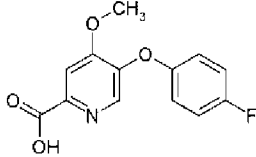
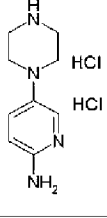
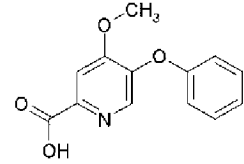
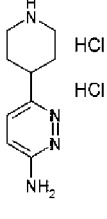
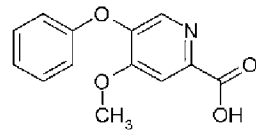
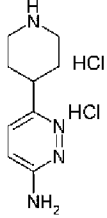
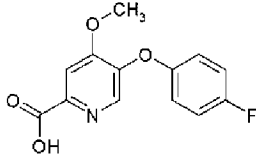
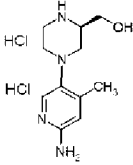
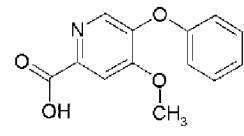
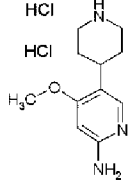
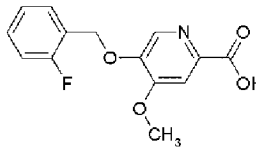
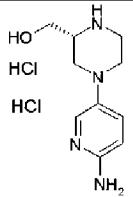
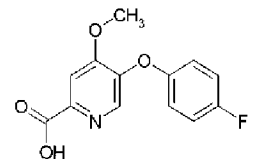
или щелочные условия) или хроматографией на силикагеле.

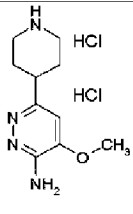
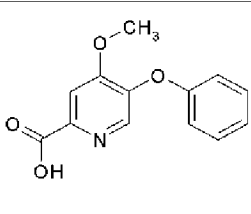
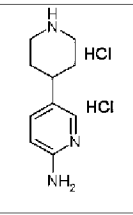
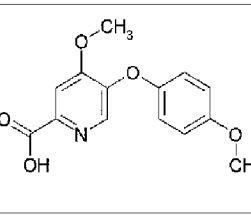
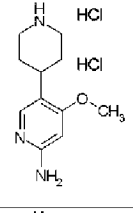
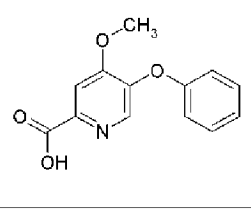
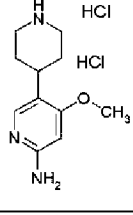
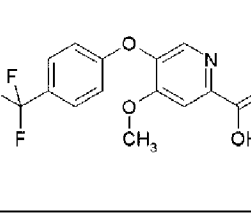
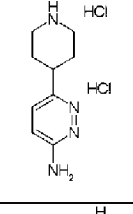
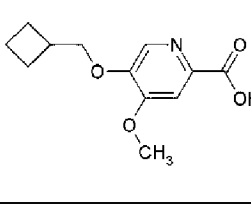
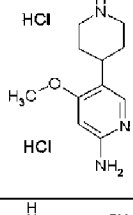
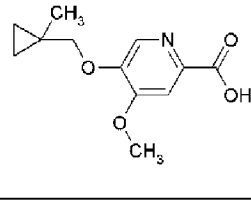
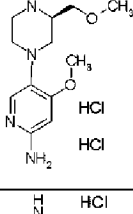
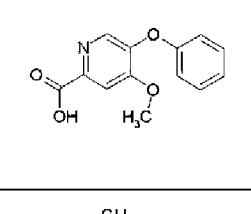
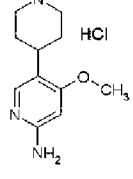
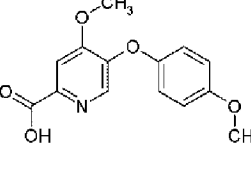


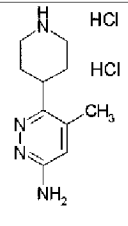
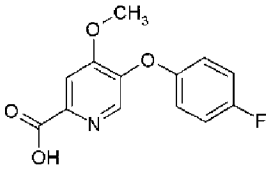
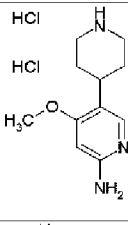
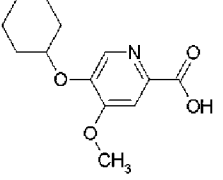
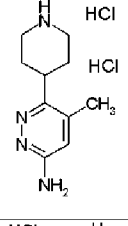
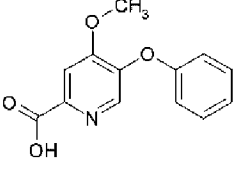
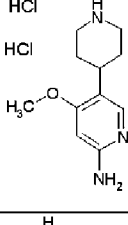
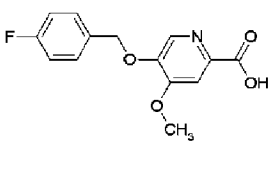
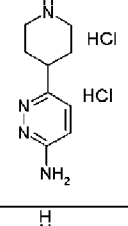
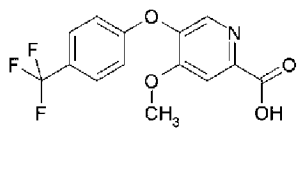
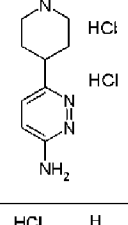
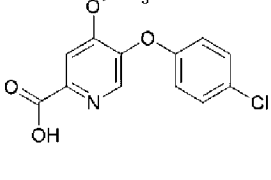
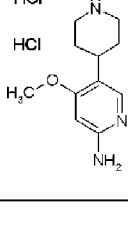
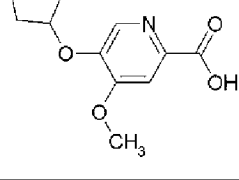
## Общие процедуры для получения соединений по изобретению 1-80

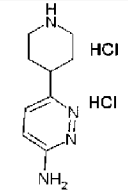
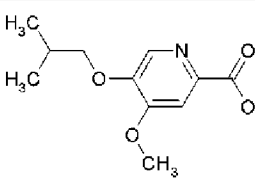
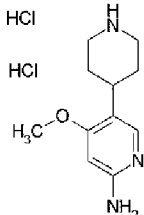
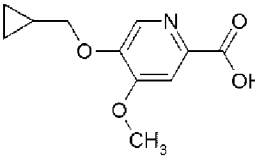
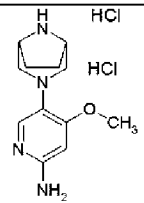
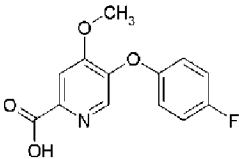
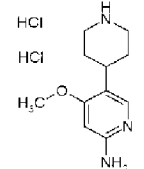
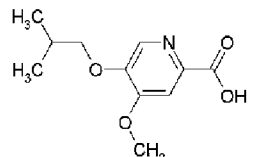
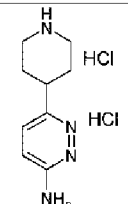
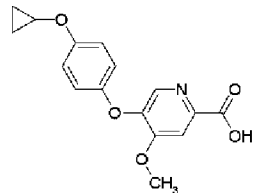
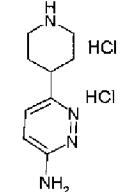
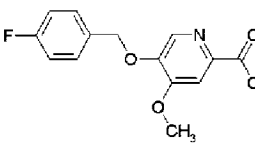
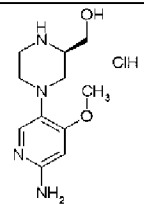
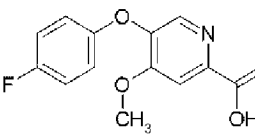
Соед. №	Аминовое промежуточное соединение	Карбоксикислотное промежуточное соединение	Общая процедура	Выход %
1			I	72
2			II	82
3			III	15
4			III	13
5			I	80
6			III	49

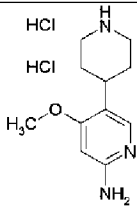
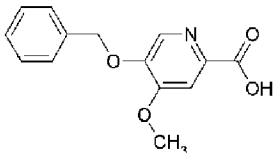
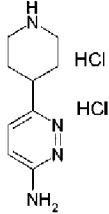
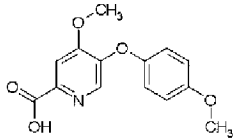
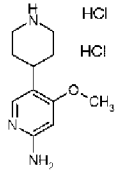
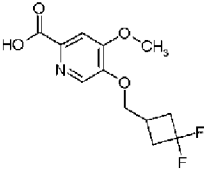
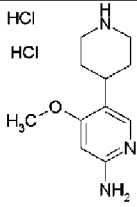
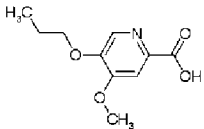
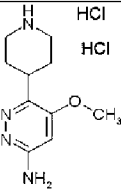
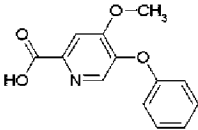
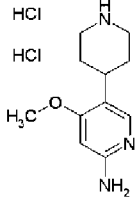
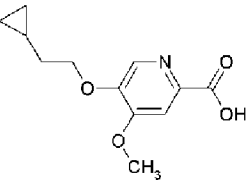
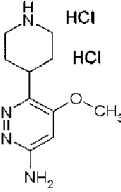
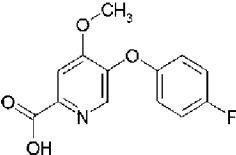
7			I	69
8			I	33
9			I	11
10			II	82
11			III	72
12			III	63
13			III	74

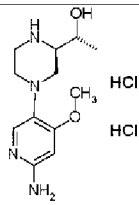
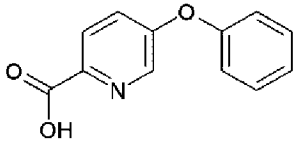
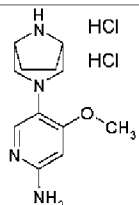
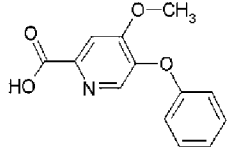
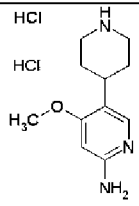
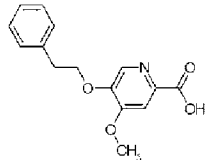
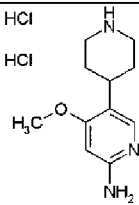
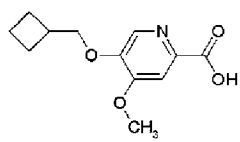
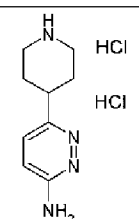
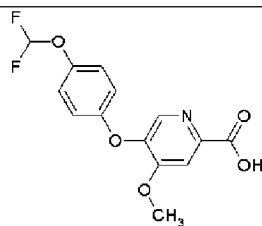
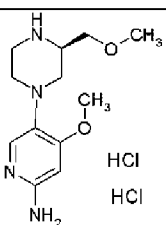
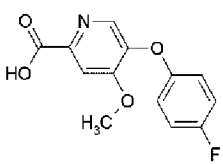
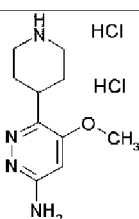
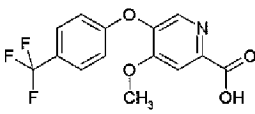
14			III	72
15			III	11
16			II	52
17			III	74
18			I	69
19			III	75
20			III	24

21			II	6, 9
22			III	67
23			III	44
24			II	41
25			III	44
26			III	58
27			I	58
28			III	76

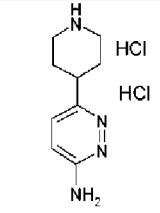
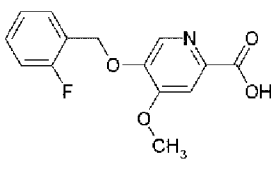
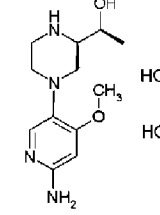
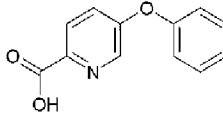
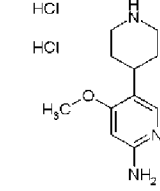
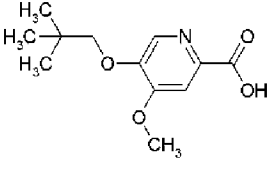
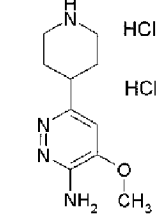
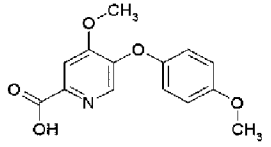
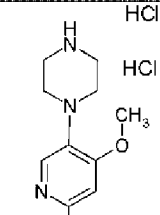
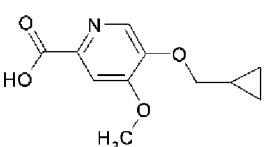
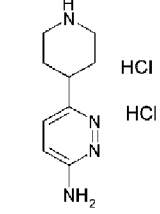
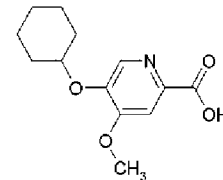
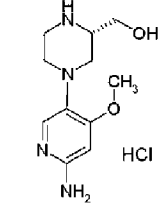
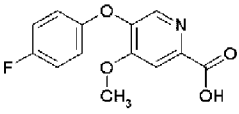
29			II	48
30			III	39
31			II	62
32			III	24
33			II	56
34			III	30
35			III	42

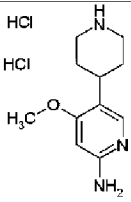
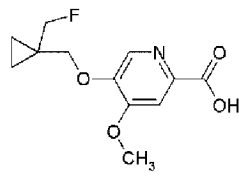
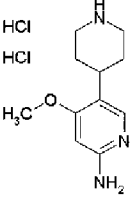
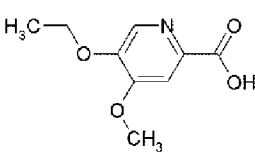
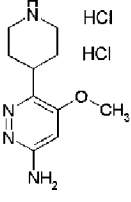
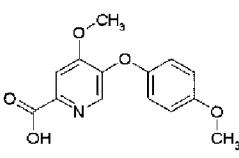
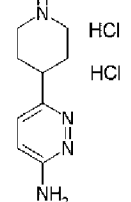
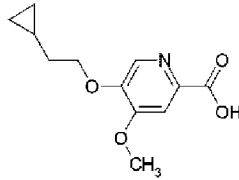
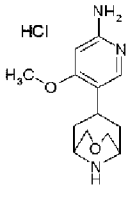
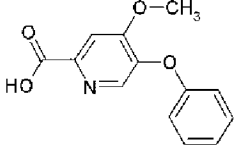
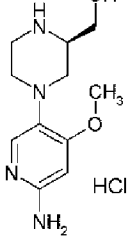
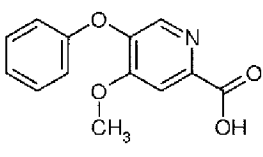
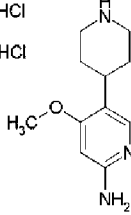
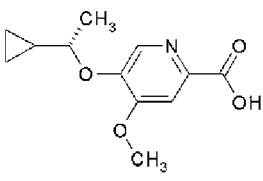
36			III	53
37			III	37
38			I	31
39			III	51
40			III	13
41			III	29
42			I	42

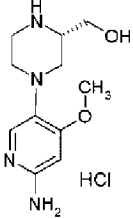
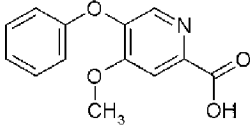
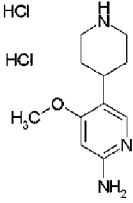
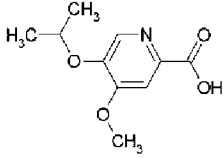
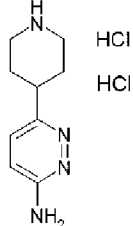
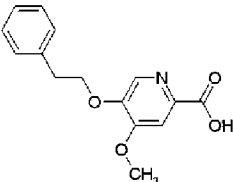
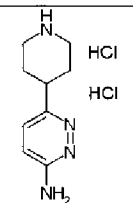
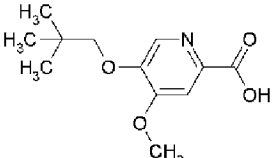
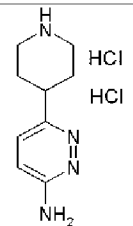
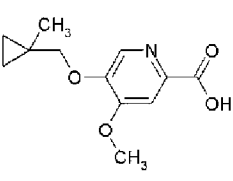
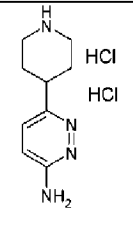
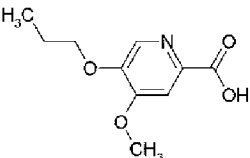
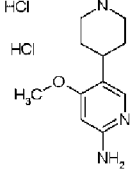
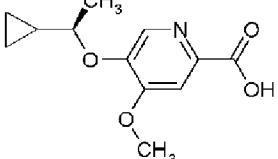
43			III	49
44			III	61
45			I	50
46			III	60
47			II	61
48			III	48
49			III	54

50			I	51
51			I	36
52			III	66
53			III	54
54			III	39
55			I	64
56			II	35



57			III	67
58			I	56
59			III	42
60			III	76
61			I	26
62			III	19
63			I	29

64	<p>HCl HCl H<sub>3</sub>C-O</p> 		III	37
65	<p>HCl HCl H<sub>3</sub>C-O</p> 		III	34
66	<p>HCl HCl</p> 		III	51
67	<p>HCl HCl</p> 		III	60
68	<p>HCl HCl H<sub>3</sub>C-O</p> 		I	62
69			I	17
70	<p>HCl HCl H<sub>3</sub>C-O</p> 		III	47

71			I	27
72			III	38
73			III	60
74			III	35
75			III	57
76			III	62
77			III	38

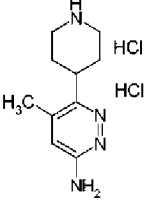
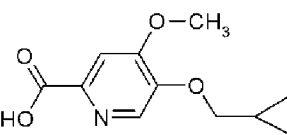
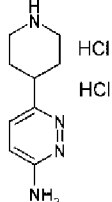
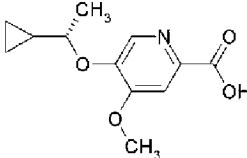
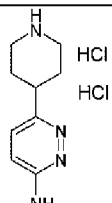
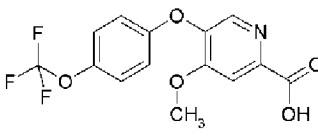
78			I	17
79			III	43
80			I	20

Таблица 3В

## Аналитические данные для соединений по изобретению 1-80

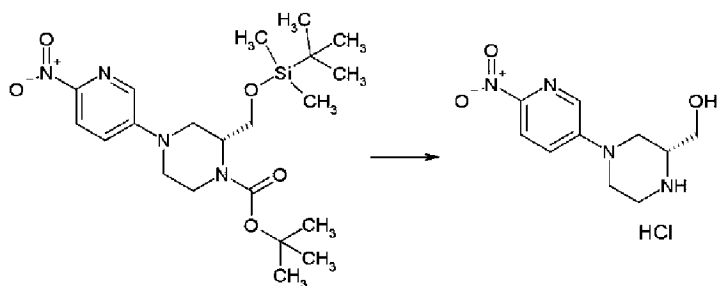
Соед. №	ESI-MS m/z, M+H <sup>+</sup>	ВЭЖХ R <sub>t</sub> (мин.)	Метод ВЭЖХ
1	454	0,47	1
2	437	1,07	5
3	405	0,83	1
4	453	0,86	1
5	436	0,44	1
6	464	0,80	3
7	468	0,44	1
8	462	1,02	5
9	480	1,08	5
10	419	1,02	5
11	454	0,79	1
12	436	0,78	1
13	424	0,80	1
14	423	0,87	1
15	406	0,79	1
16	406	1,52	6
17	424	1,38	2

<b>18</b>	450	0,43	1
<b>19</b>	467	0,90	3
<b>20</b>	454	0,77	1
<b>21</b>	436	0,78	1
<b>22</b>	435	0,83	1
<b>23</b>	435	0,83	1
<b>24</b>	503	1,93	6
<b>25</b>	398	0,75	3
<b>26</b>	427	0,80	3
<b>27</b>	480	0,50	1
<b>28</b>	465	1,02	1
<b>29</b>	438	1,58	2
<b>30</b>	441	0,86	3
<b>31</b>	420	1,48	2
<b>32</b>	467	0,91	3
<b>33</b>	474	1,91	6
<b>34</b>	440	0,83	1
<b>35</b>	427	0,80	3
<b>36</b>	386	0,73	3
<b>37</b>	413	0,71	3
<b>38</b>	480	0,94	5
<b>39</b>	415	0,79	3
<b>40</b>	462	0,80	1
<b>41</b>	438	0,78	3
<b>42</b>	484	0,68	3
<b>43</b>	449	0,81	3
<b>44</b>	436	0,76	1
<b>45</b>	463	0,73	5
<b>46</b>	401	0,73	3
<b>47</b>	436	1,36	2
<b>48</b>	427	0,80	3
<b>49</b>	454	0,84	1
<b>50</b>	450	0,46	1
<b>51</b>	462	0,89	5

52	463	0,85	3
53	427	0,81	3
54	472	0,77	1
55	498	0,51	1
56	504	1,84	6
57	438	0,77	3
58	450	0,49	1
59	429	0,87	3
60	466	0,77	1
61	414	0,70	3
62	412	0,76	1
63	484	0,70	3
64	445	0,74	3
65	387	0,65	3
66	466	0,82	1
67	398	0,74	3
68	477	0,73	5
69	466	0,67	3
70	427	0,78	3
71	466	0,68	1
72	401	0,69	3
73	434	0,79	3
74	400	0,81	3
75	398	0,75	3
76	372	0,66	3
77	427	0,77	3
78	398	1,24	2
79	398	0,71	3
80	490	2,60	

**Синтез промежуточных нитросоединений**

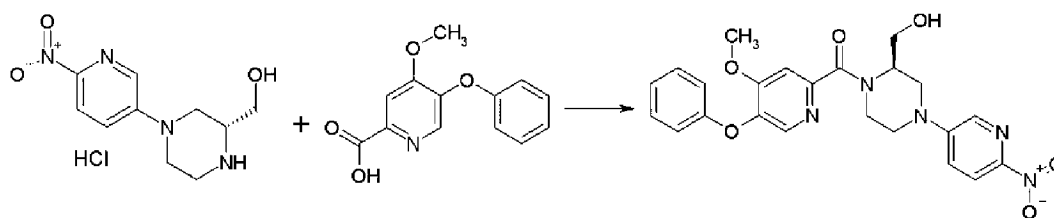
**[(R)-4-(6-Нитропиридин-3-ил)-пиперазин-2-ил]-метанол гидрохлорид**



трет-Бутиловый эфир *(R)*-2-(*tert*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,73 г, 3,82 ммоль) в DCM (10 мл) и 4М HCl (9,55 мл, 38,2 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 950 мг (91%)

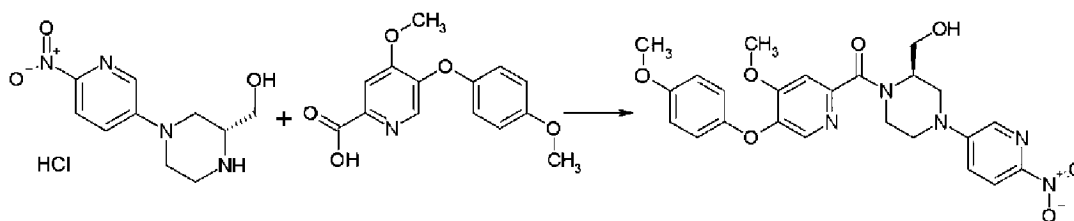
**[(*R*)-2-Гидроксиметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил]-метанон**



[(*R*)-4-(6-Нитропиридин-3-ил)-пиперазин-2-ил]-метанол гидрохлорид (60,0 мг, 0,21 ммоль) и 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбоновую кислоту (42,8 мг, 0,18 ммоль) в NMP (500 мкл) с TBTU (70,1 мг, 0,22 ммоль) и DIPEA (151 мкл, 0,87 ммоль) перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода/ $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ). Остаток очищают снова колоночной хроматографией с нормальной фазой (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 95 мг (93%)

**[(*R*)-2-Гидроксиметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)-пиридин-2-ил]-метанон**



Указанное в заголовке соединение синтезируют из [(*R*)-4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-2-ил]-метанола гидрохлорида (60,0 мг, 0,22 ммоль) и 4-метокси-5-(4-метоксифенокси)-пиридин-2-карбоновой кислоты (48,1 мг, 0,18 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения [(*R*)-2-гидроксиметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил]-метанона.

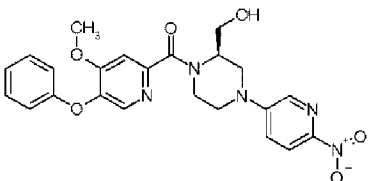
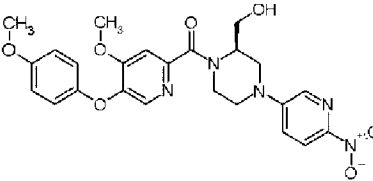
Выход: 102 мг (количественный) ESI-МС:  $m/z=496$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЭЖХ): 0,78 мин (Метод 1)

### Процедура:

**IV:** Промежуточное нитросоединение (1 экв.) и Pd/C (10%) в MeOH перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и продувают аргоном. Остаток фильтруют через Целит® и промывают при помощи MeOH. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода, елочные или кислотные условия).

Таблица 4

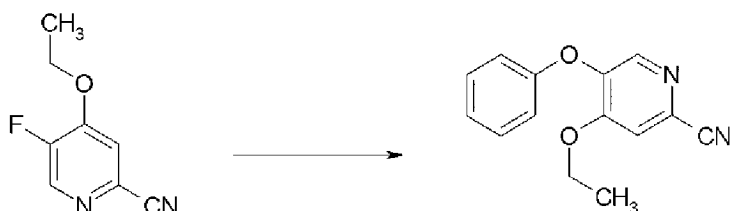
Процедуры для получения соединений по изобретению **81** и **82**

Соед. №	Промежуточное нитросоединение	Общая процедур а	Выход %	ESI-МС $m/z$ $M+H^+$	ВЭЖХ $R_t$ (мин.)	Метод ВЭЖХ
<b>81</b>		<b>IV</b>	47	436	0,75	1
<b>82</b>		<b>IV</b>	36	466	0,74	1

Соединения по изобретению **83-89**, как правило, получают путем взаимодействия карбоксикислотного промежуточного соединения с аминовым промежуточным соединением в условиях, подобных тем, которые описаны для Общей процедуры (I) в Таблице 3А. Анализ соединений по изобретению **83-89** обобщенно представлен в Таблице 5В.

### Синтез промежуточных соединений

#### 4-Этокси-5-феноксипиколинонитрил



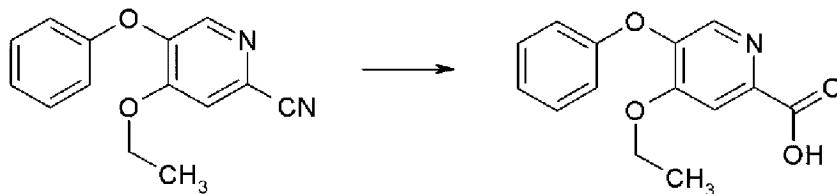
К раствору 5-фтор-4-изопропоксипиколинонитрила (500 мг, 3,01 ммоль) в DMF (10 мл), перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>, добавляют фенол (339,85 мг, 3,61 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,25 г, 9,03 ммоль), полученную смесь нагревают до 100°C в течение 3ч. Реакционную смесь затем разбавляют этилацетатом (50 мл),



промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле.

Выход: 530 мг (73%)  $m/z=241$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

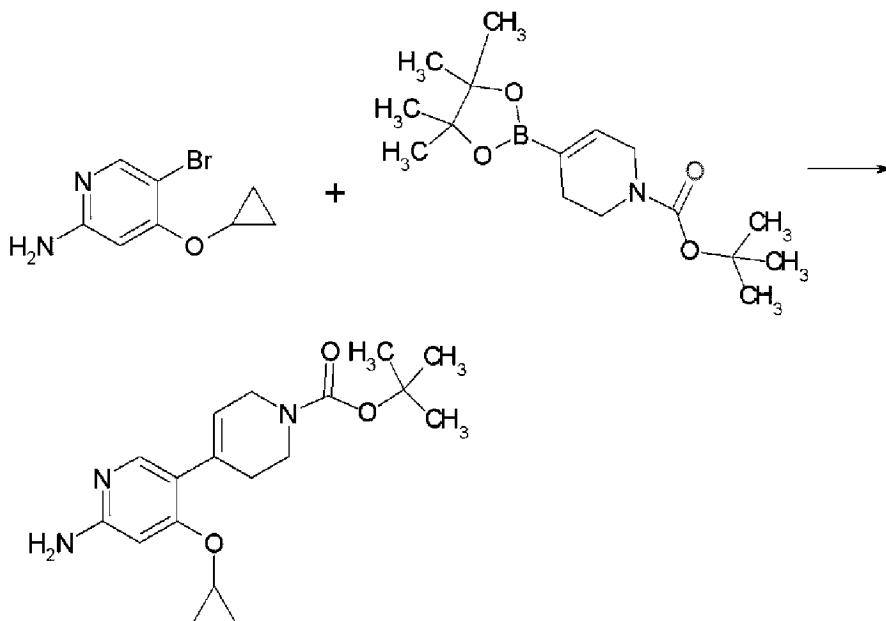
#### 4-Этокси-5-феноксипиколиновая кислота



Смесь 4-этокси-5-феноксипиколилонитрила (530 мг, 2,21 ммоль) в 2N раствор гидроксида натрия (10 мл) перемешивают при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь затем подкисляют 1N раствором  $\text{HCl}$  для доведения до  $\text{pH}=4$  и экстрагируют при помощи  $\text{DCM}$  (20 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические фазы отделяют и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют с получением желаемого продукта, который можно использовать без дополнительной очистки.

Выход: 420 мг (73%)  $m/z=260$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

#### *трет*-Бутил 6-амино-4-циклопропокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат

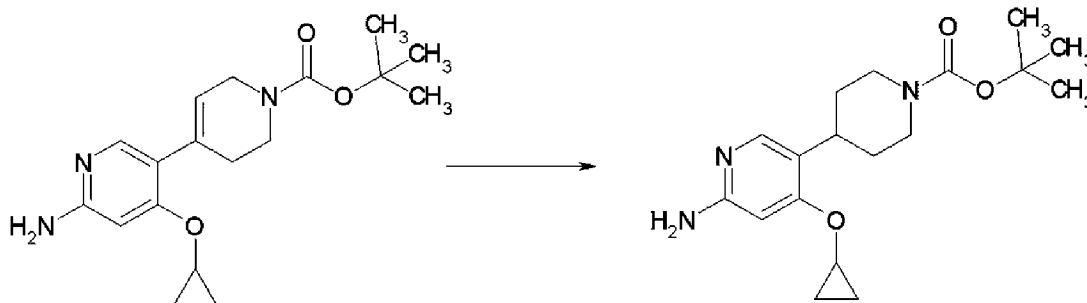


К перемешиваемой смеси 5-бром-4-циклопропокси-2-амино-пиридина (2,1 г, 9,17 ммоль), трет-бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (4,25 г, 13,75 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (9,0 г, 27,50 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (12 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (200 мг, 0,27 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь затем выливают в ледяную воду и экстрагируют при помощи  $\text{DCM}$  (50 мл  $\times 3$ ). Объединенные органические фазы промывают насыщенным

солевым раствором, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 3 г (98%)  $m/z=332$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

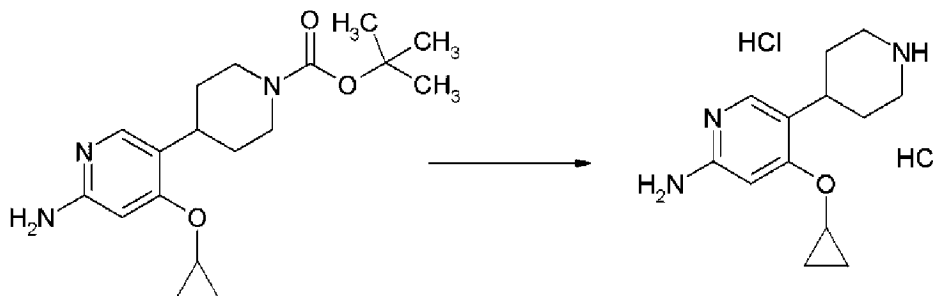
***трет*-Бутил 4-(6-амино-4-циклопропоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



К раствору *трет*-бутил 6-амино-4-циклопропокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилата (3 г, 9,05 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляют  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (2 г). Полученную реакционную смесь перемешивают при 25°C в атмосфере водорода в течение 16 часов. Катализатор отфильтровывают через Целит® и фильтрат упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 1,8 г (60%)  $m/z=334$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

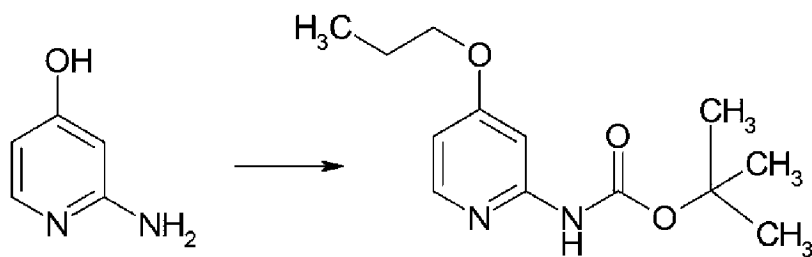
**4-Циклопропокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид**



*трет*-Бутил 4-(6-амино-4-циклопропоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,8 ммоль) растворяют в растворе  $\text{HCl}(\text{g})$  в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт затем растирают в порошок с  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением желаемого продукта, который можно использовать без дополнительной очистки.

Выход: 1 г (90%)  $m/z=234$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

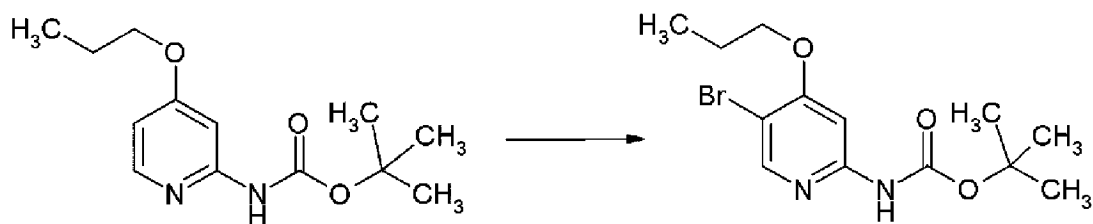
***трет*-Бутил (4-пропоксипиридин-2-ил)карбамат**



К перемешиваемому раствору 2-аминопиридин-4-ола (1,25 г, 11,4 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (15 мл) добавляют карбонат цезия (7,42 г, 22,8 ммоль), пропилбромид (1,24 мл, 13,6 ммоль) и иодид цезия (2,95 г, 11,4 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляют ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,74 г, 12,6 ммоль) и перемешивают при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют при помощи EtOAc (50 мл). Фазы разделяют и органический слой концентрируют. Неочищенную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта

Выход: 787 мг (27%)  $m/z=253$  (M+H)<sup>+</sup>.

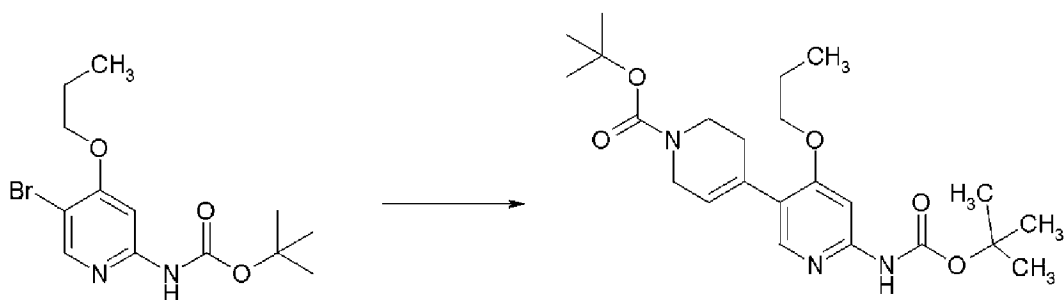
***трет*-Бутил (5-бром-4-пропоксипиридин-2-ил)карбамат**



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (4-пропоксипиридин-2-ил)карбамата (0,79 г, 3,11 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляют бром (0,40 г, 2,49 ммоль, в 1 мл уксусной кислоты) по каплям при 0°C. Через 0,5 ч добавляют дополнительное количество уксусной кислоты (8 мл) и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры. Через 1 ч смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 255 мг (31%)  $m/z=331$  (M+H)<sup>+</sup>.

***трет*-Бутил 6-{[(*трет*-бутокси)карбонил]амино}-4-пропокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат**

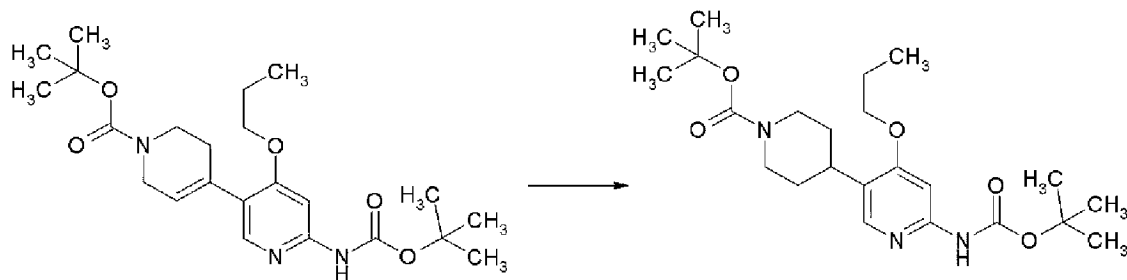


К раствору *трет*-бутил (5-бром-4-пропоксипиридин-2-ил)карбамата (254 мг, 0,77 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляют трет-бутиловый эфир 4-(4,4,5,5-тетраметил-

[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (596 мг, 1,93 ммоль), карбонат натрия (2М водный раствор, 0,77 мл) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (56 мг, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 24ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (10 мл) и фильтруют через слой фильтрующего агента SuperCell. Фильтрат концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 333 мг (количественный)  $m/z=434 (M+H)^+$ .

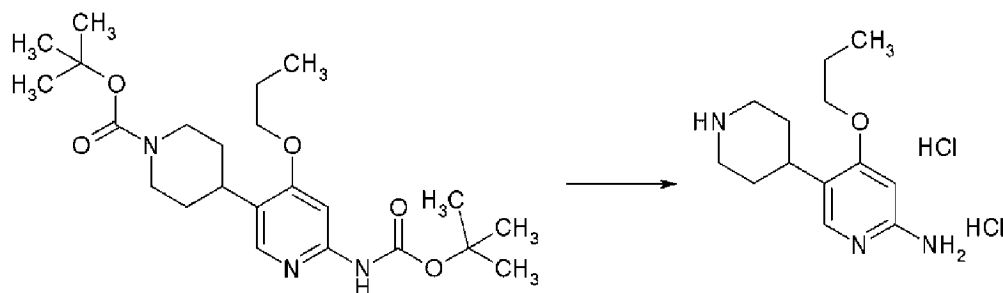
***трет*-Бутил 4-(6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-пропоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



К *трет*-бутил 6-{{[*трет*-бутоксикарбонил]амино}-4-пропокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилату (333 мг, 0,77 ммоль) в EtOH (18 мл) и EtOAc (3 мл) добавляют гидроксид палладия на углероде (20% влаги, 27 мг). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода (43 ф/дюйм<sup>2</sup>(3,023 кг/см<sup>2</sup>)) в течение 3 дней и фильтруют через фильтрующий агент SuperCell. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением желаемого продукта.

Выход: 330 мг (98%)  $m/z=436 (M+H)^+$ .

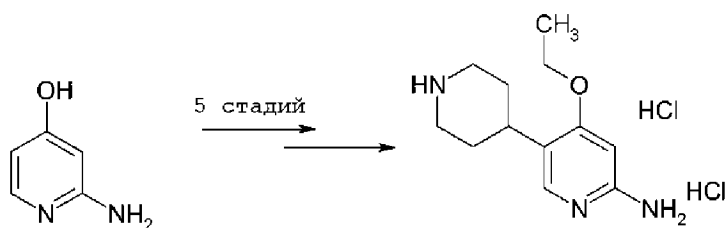
**5-(Пиперидин-4-ил)-4-пропоксипиридин-2-амин дигидрохлорид**



К *трет*-бутил 4-(6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-пропоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилату (330 мг, 0,76 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют раствор HCl в диоксане (2,00 мл, 4М, 8,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч и концентрируют. Остаток растирают в порошок с DCM и сушат в вакууме с получением желаемого продукта.

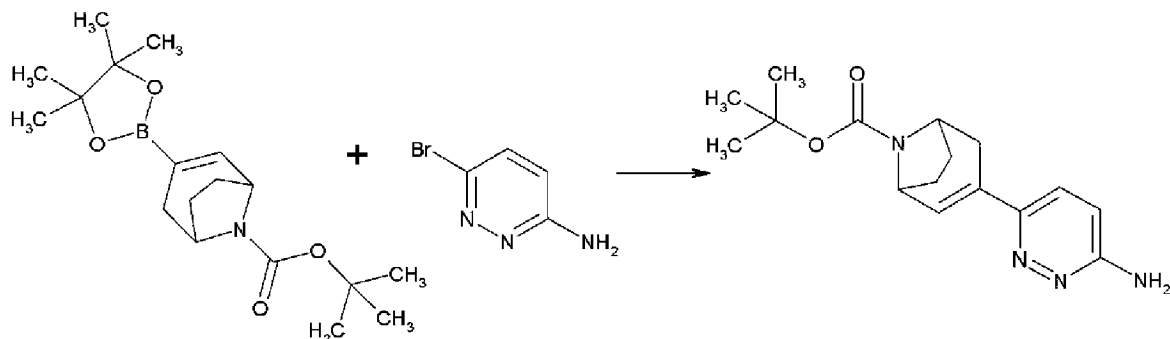
Выход: 233 мг количественный.

**4-Этокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид**



4-Этокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид можно синтезировать аналогично протоколу для синтеза 5-(пиперидин-4-ил)-4-пропоксипиридин-2-амин дигидрохлорида. Алкилирование 2-аминопиридин-4-ола этилбромидом и последующая Вос-защита приводит к образованию *трет*-бутил N-(4-этоксипиридин-2-ил)карбамата. Бромирование *трет*-бутил N-(4-этоксипиридин-2-ил)карбамата приводит к синтезу *трет*-бутил (5-бром-4-этоксипиридин-2-ил)карбамата. Последующее взаимодействие с трет-бутиловым эфиром 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты приводит к образованию *трет*-бутил 6-{[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]}-4-этоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат получают путем гидрирования. Отщепление защитной группы Вос приводит к синтезу 4-этоксипиридин-2-амин дигидрохлорида.

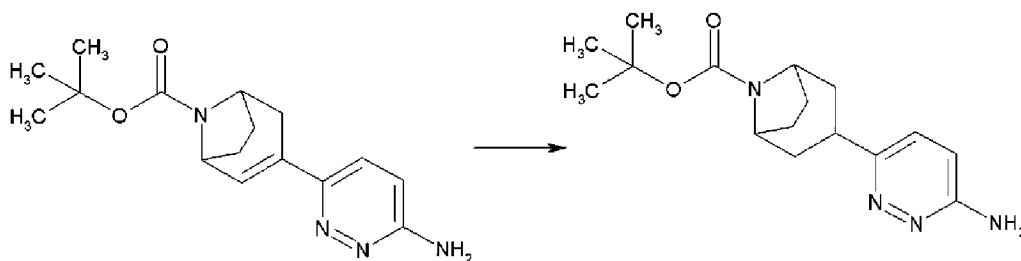
***трет*-Бутил 3-(6-аминопиридазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат**



К *трет*-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]-окт-2-ен-8-карбоксилату (1,93 г, 5,75 ммоль) и 6-бромпиридазин-3-амину (1,00 г, 5,75 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляют водный раствор 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,5 мл, 23,0 ммоль) и катализатор Xphos 2<sup>го</sup> поколения (136 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь дегазируют аргоном и перемешивают при 100°С в течение 2 часов. Все летучие вещества выпаривают при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищают хроматографией с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,80 г (46%) ESI-МС: m/z=303 (M+H)<sup>+</sup>

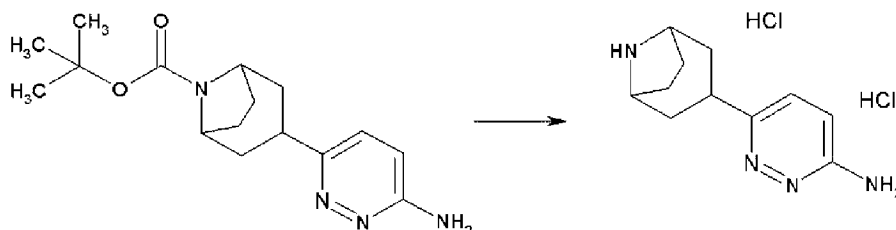
***трет*-Бутил-3-(6-аминопиридазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат**



К *tert*-бутил 3-(6-аминопиридазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилату (0,80 г, 2,65 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют Pd/C (250 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазируют и гидрируют в атмосфере водорода при 3 бар при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 800 мг (количественный) ESI-МС:  $m/z=305$  (M+H)<sup>+</sup>

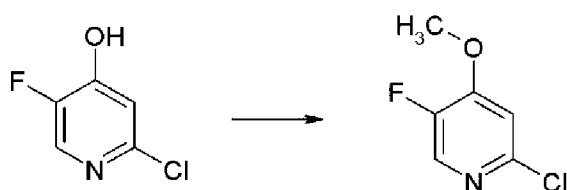
#### 6-{{8-Азабицикло[3.2.1]октан-3-ил}пиридазин-3-амин дигидрохлорид



К *tert*-бутил 3-(6-аминопиридазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (800 мг, 2,63 ммоль) в соответствующем объеме DCM добавляют 4M HCl в 1,4 диоксане и перемешивают при комнатной температуре до завершения реакции. Все летучие вещества выпаривают при пониженном давлении.

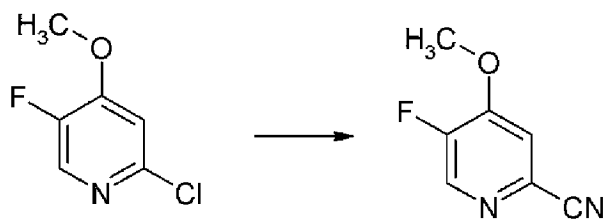
Выход: 700 мг (96%) ESI-МС:  $m/z=205$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 2-Хлор-5-фтор-4-метоксипиридин



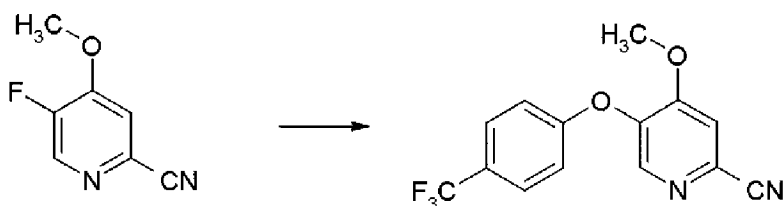
К 2-хлор-5-фторпиридин-4-олу (1 г, 7,05 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,27 г, 9,16 ммоль) в DMF (10 мл) добавляют иодметан (1,15 г, 8,13 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют при помощи EtOAc (30 мл ×2). Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 1 г (91%)  $m/z=162$  (M+H)<sup>+</sup>

**5-Фтор-4-метоксипиколинонитрил**

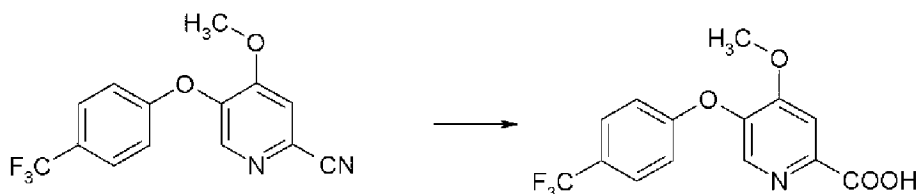
К 2-хлор-5-фтор-4-метоксипиридину (1,0 г, 6,2 ммоль), цианиду цинка (800 мг, 6,8 ммоль) и *dppf* (34 мг, 0,62 ммоль) в DMF (10 мл), перемешиваемым при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляют  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (56 мг, 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 150°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь затем разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют при помощи EtOAc (30 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 700 мг (74%)  $m/z=153$  (M+H)<sup>+</sup>.

**4-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)пиколинонитрил**

К 5-фтор-4-метоксипиколинонитрилу (700 мг, 4,6 ммоль) в DMF (10 мл) добавляют 4-(трифторметил)фенол (746 мг, 4,6 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (636 мг, 4,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют при помощи EtOAc (20 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические фазы объединяют, промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 1 г (80%)  $m/z=295$  (M+H)<sup>+</sup>.

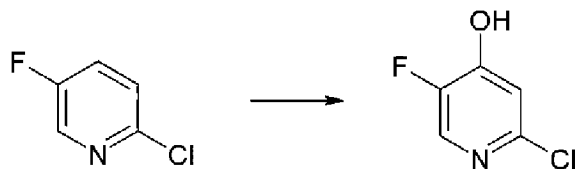
**4-Метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)пиколиновая кислота**

К раствору NaOH (1,6 г, 40 ммоль) в воде (20 мл) добавляют 4-метокси-5-(4-(трифторметил)фенокси)пиколинонитрил (700 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь подкисляют раствором 6M

HCl для доведения до pH=2, экстрагируют при помощи EtOAc (30 мл ×2). Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который можно использовать непосредственно без дополнительной очистки;

Выход: 700 мг (94%) m/z=314 (M+H)<sup>+</sup>.

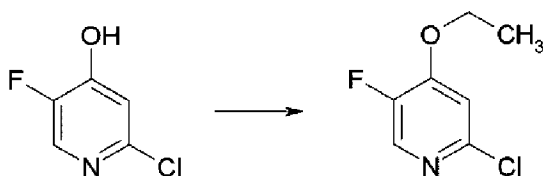
### 2-Хлор-5-фторпиридин-4-ол



В атмосфере азота при -78°C к перемешиваемому раствору 2-хлор-5-фторпиридина (5,0 г, 38 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляют диизопропиламид лития (24,7 мл, 49,4 ммоль, 2M в тетрагидрофуране) по каплям в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 часов. Затем добавляют по каплям раствор триметилбората (7,9 г, 76,03 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в течение 20 мин. После добавления реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре еще в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют уксусную кислоту (6,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Добавляют по каплям пероксид водорода (11,5 мл, 30% раствор) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. К реакционной смеси добавляют 5N раствор HCl. После экстрагирования при помощи EtOAc (50 мл ×3) объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 3,8 г (68%) . m/z=149 (M+H)<sup>+</sup>.

### 2-Хлор-4-этокси-5-фторпиридин

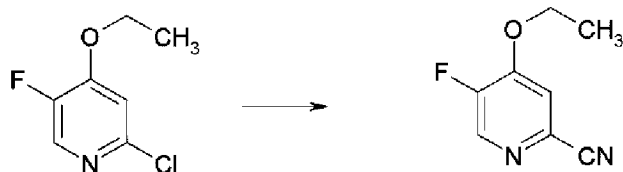


К 2-хлор-5-фторпиридин-4-олу (2, 3,0 г, 20,33 ммоль) и карбонату серебра(I) (8,4 г, 30,50 ммоль) в DMF (50 мл) добавляют иодэтан (9,51 г, 61,00 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь затем разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.



Выход: 3,0 г (84%)  $m/z=177$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

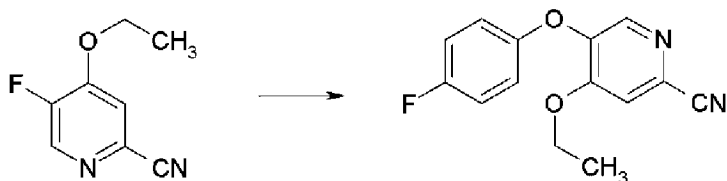
#### 4-Этокси-5-фторпиколионитрил



К 2-хлор-4-этоксипиридину (300 мг, 1,71 ммоль) в DMF (10 мл) добавляют дицианоцинк (141 мг, 1,2 ммоль), цинк (22,3 мг, 0,34 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при 150°C в течение 3ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50 мл), промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 220 мг (78%) ЖХ-МС:  $m/z$  167 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

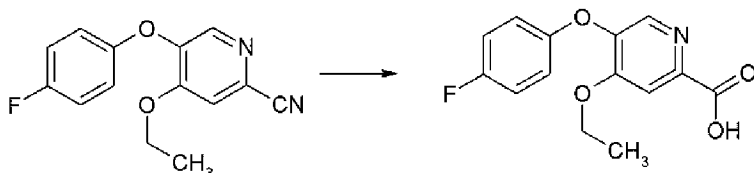
#### 4-Этокси-5-(4-фторфенокси)пиколионитрил



К 4-фторфенолу (202 мг, 1,81 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (249 мг, 1,81 ммоль) в DMF (5 мл) добавляют 4-этоксипиколионитрил (200 мг, 1,2 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения реакцию смесь разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 220 мг (71%)  $m/z=259$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 4-Этокси-5-(4-фторфенокси)пиколиновая кислота



Смесь 4-этоксипиколионитрила (500 мг, 1,94 ммоль) в водном растворе 2N гидроксида натрия (10 мл) перемешивают при 100°C в течение ночи. После охлаждения реакцию смесь подкисляют 1N водным раствором HCl для доведения до pH=4 и экстрагируют при помощи DCM (20 мл ×2). Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного

желаемого продукта.

Выход: 490 мг (91%)  $m/z=278$  (M+H)<sup>+</sup>.

Таблица 5А

Процедуры для получения соединений по изобретению 83–89

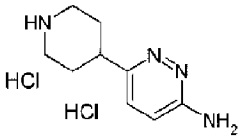
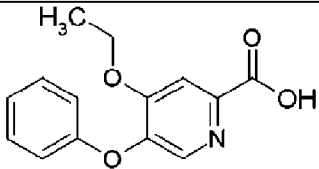
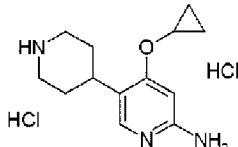
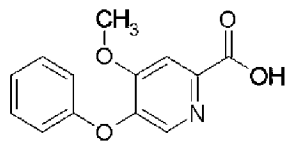
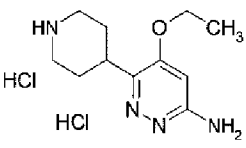
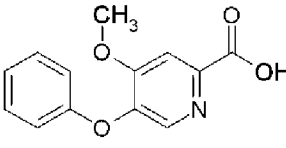
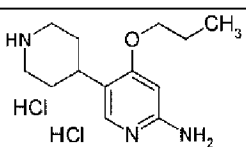
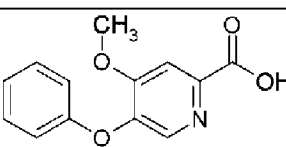
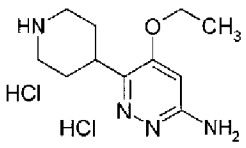
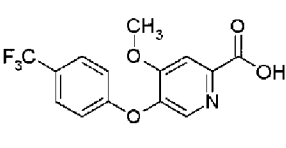
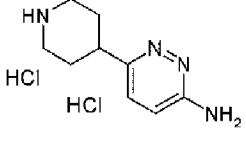
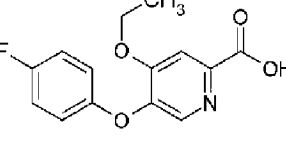
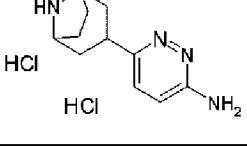
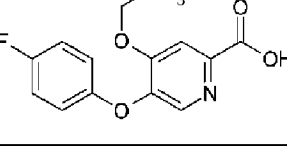
Соед. №	Аминовое промежуточное соединение	Карбоксикислотное промежуточное соединение	Общая процедура	Выход %
83			I	32
84			I	33
85			I	66
86			I	20
87			I	18
88			I	21
89			I	15

Таблица 5В

Аналитические данные для соединений по изобретению 83-89

Соед. №	ESI-МС $m/z$ , M+H <sup>+</sup>	ВЭЖХ R <sub>t</sub> (мин.)
---------	---------------------------------	----------------------------

<b>83</b>	420	0,79
<b>84</b>	461	0,84
<b>85</b>	450	0,83
<b>86</b>	463	0,84
<b>87</b>	518	0,97
<b>88</b>	438	0,80
<b>89</b>	465	0,82

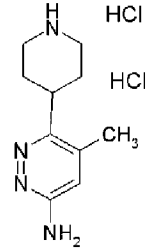
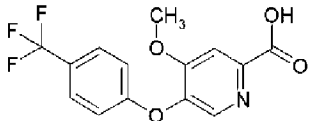
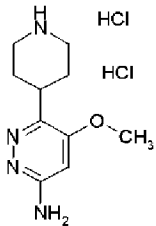
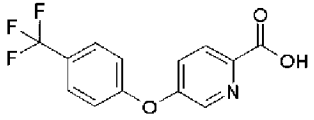
Общие процедуры:

Процедуры для получения соединений по изобретению **90** и **91** обобщенно представлены в Таблице 6А. Анализ соединений по изобретению **90** и **91** обобщенно представлен в Таблице 6В.

**V:** К карбоновой кислоте (1,0 экв.) (промежуточное соединение 2 в следующей таблице 6А) в DMF добавляют DIPEA (3,0 экв.) и HATU (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляют амин (1,0 экв.) (промежуточное соединение 1 в следующей таблице 6А) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Отфильтрованную реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода+TFA или щелочные условия).

Таблица 6А

Общие процедуры для получения соединений по изобретению **90** и **91**

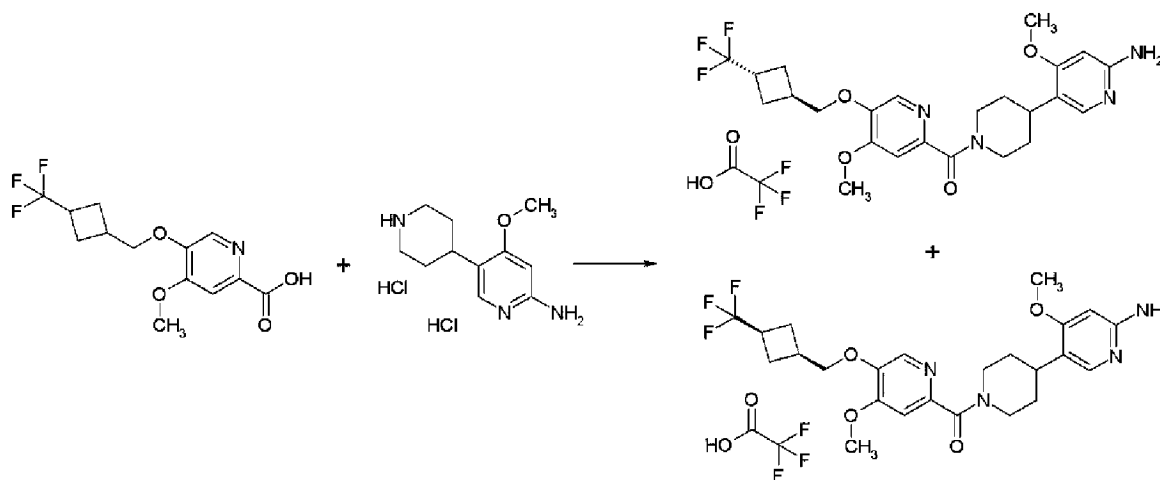
Соед. №	амин (промежуточное соединение 1)	карбоновая кислота (промежуточное соединение 2)	Общая процедура	Выход %
<b>90</b>			<b>V</b>	55
<b>91</b>			<b>V</b>	31

Аналитические данные для соединений по изобретению **90** и **91**

Соед. №	ESI-МС m/z, M+H <sup>+</sup>	ВЭЖХ R <sub>t</sub> (мин.)
<b>90</b>	488	0,86 (Метод 7)
<b>91</b>	474	0,87 (Метод 7)

**Соединения 92 и 93:**

**TFA соль 4-метокси-5-[1-(4-метокси-5-{3-(трифторметил)-циклобутил]метокси}-пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]пиридин-2-амина**

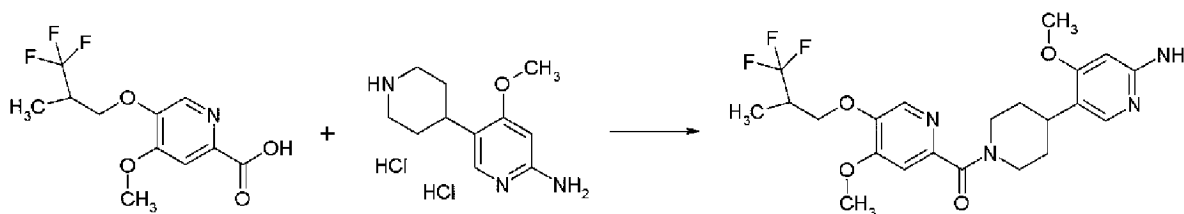


4-Метокси-5-(3-трифторметил-циклобутилметокси)-пиридин-2-карбоновую кислоту (40 мг, 0,13 ммоль), DIPEA (113 мкл, 0,66 ммоль), NATU (54 мг, 0,144 ммоль) и 4-метокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид (37 мг, 0,13 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода+TFA) с получением обоих стереоизомеров.

Выход: соединение **92** (транс-изомер): 5 мг (6%) ВЭЖХ R<sub>t</sub>: 0,50 мин (Метод 12) и соединение **93** (цис-изомер): 8 мг (10%) ВЭЖХ R<sub>t</sub>: 0,48 мин (Метод 12), ESI-МС: m/z=495 (M+H)<sup>+</sup>

**Соединение 94:**

**4-Метокси-5-{1-[4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}пиридин-2-амин**



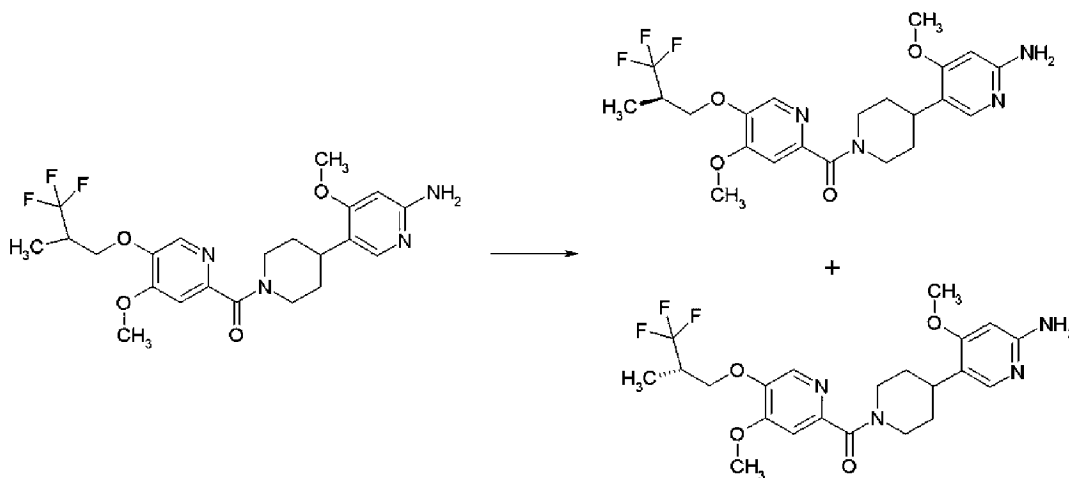
4-Метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбоновую кислоту (110

мг, 0,39 ммоль), DIPEA (271 мкл, 1,58 ммоль), HATU (150 мг, 0,39 ммоль) и 4-метокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид (121 мг, 0,43 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией.

Выход: 110 мг (60%) ESI-МС:  $m/z=469$  (M+H)<sup>+</sup> ВЭЖХ R<sub>t</sub>: 0,71 мин (Метод 13)

**Энантиомеры 4-метокси-5-(1-{4-метокси-5-[3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-пиридин-2-амин (94):**

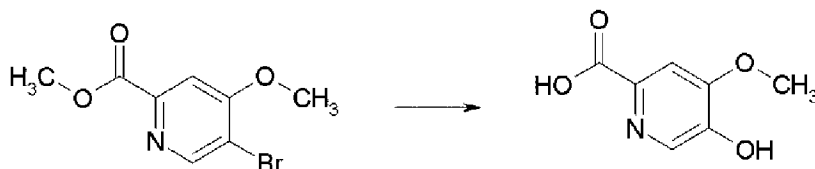
**4-Метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-пиридин-2-амин и 4-Метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-пиридин-2-амин**



4-Метокси-5-{1-[4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}пиридин-2-амин (292 мг, 0,62 ммоль) затем разделяли хиральной сверхкритической флюидной хроматографией (СФХ, сверхкритический диоксид углерода/20 mM NH<sub>3</sub> в EtOH, Chiral ART,<sup>®</sup> Amylose-SC 20×250 мм, 5 мкМ) с получением обоих энантиомеров **94a** (первая элюируемая фракция) и **94b** (вторая элюируемая фракция). Стереохимия присвоена случайным образом.

Выход: 70 мг (48%, соединение **94a**; R<sub>t</sub>: 5,69 мин) и 74 мг (50%, соединение **94b**; R<sub>t</sub>: 6,23 мин)

### 5-Гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

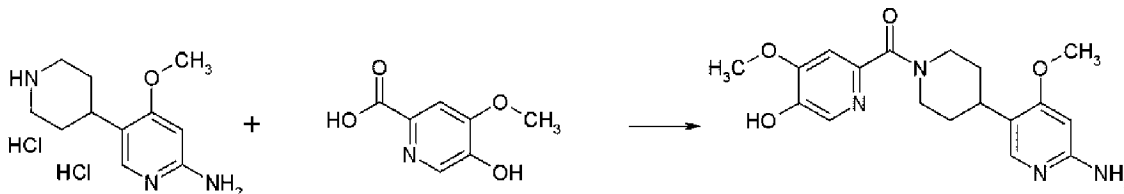


Гидроксид калия (6,28 г, 111,98 ммоль) в 50 мл воды добавляют к метил 5-бром-4-метоксипиридин-2-карбоксилату (5,00 г, 20,32 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл). Добавляют ди-*трет*-бутил-(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-бифенил-2-ил)-фосфан (1,57 г, 3,27 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (949 мг, 1,04 ммоль) в атмосфере

аргона. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 2ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подкисляют раствором 4М HCl и твердое вещество фильтруют. Жидкую фазу концентрируют и осадок собирают, промывают и сушат.

Выход: 2,61 г (76%) ESI-МС:  $m/z=170$  (M+H)<sup>+</sup>

**6-[4-(6-Амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]-4-метоксипиридин-3-ол**



К 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоте (100 мг, 0,59 ммоль) в DMF (5 мл) добавляют DIPEA (407 мкл, 2,36 ммоль) и 4-метокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид (331 мг, 1,18 ммоль). Затем добавляют HATU (225 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 140 мг (66%) ESI-МС:  $m/z=359$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,61 мин (Метод 10)

**Общие процедуры:**

Процедура для получения соединения **95** по изобретению обобщенно представлена в Таблице 7А. Анализ соединения **95** по изобретению обобщенно представлен в Таблице 7В.

**VI:**

К 6-[4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]-4-метоксипиридин-3-олу (1,0 экв.) (промежуточное соединение 2 в следующей таблице 7А) в диоксане добавляют спирт (2,4 экв.) (промежуточное соединение 1 в следующей таблице 7А), TPP (2,7 экв.) и DTAD (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1ч. Если реакция показывает полную конверсию, реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода+TFA).

Если реакция не показывает завершения, добавляют дополнительное количество TPP (2,7 экв.) и DTAD (2,5 экв.) до тех пор, пока не произойдет конверсия. После каждого добавления реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1ч. Реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода+TFA).

Таблица 7А

Общие процедуры для получения соединения по изобретению **95**

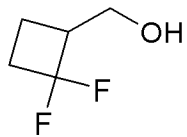
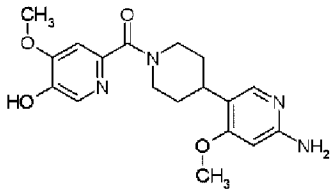
Соед. №	спирт (промежуточное соединение 1)	ядро (промежуточное соединение 2)	Общая процедура	Выход %
95			VI	колич.

Таблица 7В

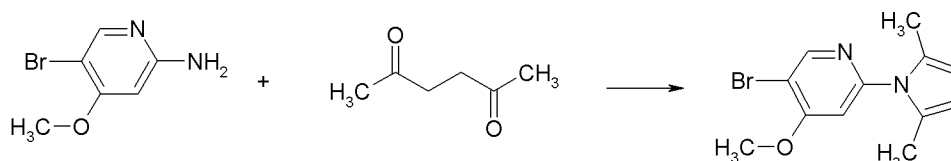
Аналитические данные для соединения по изобретению 95

Соед. №	ESI-МС m/z, M+H <sup>+</sup>	ВЭЖХ R <sub>t</sub> (мин.)
95	463	0,65 (Способ 13)

#### Альтернативное получение Соединения 1

**5-{4-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонил]пиперазин-1-ил}-4-метоксипиридин-2-амин**

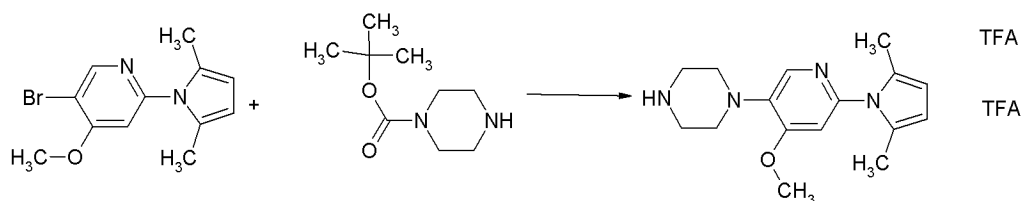
#### 5-Бром-2-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин



5-Бром-4-метокси-пиридин-2-иламин (9,50 г, 46,79 ммоль), гексан-2,5-дион (7,08 мл, 60,83 ммоль) и *p*-толуолсульфоновую кислоту (0,81 г, 4,68 ммоль) в толуоле (80 мл) перемешивают в течение ночи при 120°C с использованием аппарата Дина-Старка. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, поглощают в DCM и очищают хроматографией на силикагеле (DCM).

Выход: 7,60 г (58%) ESI-МС: m/z=281 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 1,13 мин (Метод 7)

**1-[6-(2,5-Диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин бис(трифторуксусная кислота)**

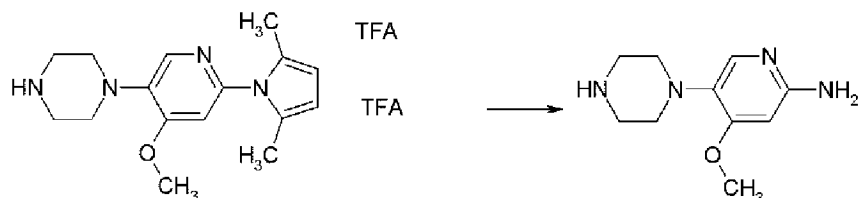


Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. 5-Бром-2-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин (1,00 г, 3,56 ммоль), *tert*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,73 г, 3,92 ммоль), CPhos-3G-метансульфонат (0,30 г, 0,36 ммоль) и карбонат цезия (3,48 г, 10,67

ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивают в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток поглощают в DCM (20 мл) и добавляют TFA (1,37 мл; 17,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 дней при комнатной температуре и после добавления такого же количества TFA реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь упаривают досуха и используют без дополнительной очистки.

Выход: 1,80 г (98%) ESI-МС:  $m/z=287$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,67 мин (Метод 7)

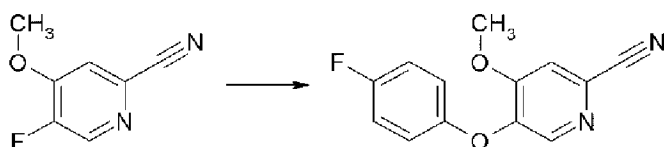
#### 4-Метокси-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин



1-[6-(2,5-Диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин бис(трифторуксуную кислоту) (1,20 г, 2,33 ммоль), гидроксилламин гидрохлорид (0,70 г, 10,03 ммоль) и триэтиламин (1,00 мл, 7,11 ммоль) в EtOH/воде (1/1; 16 мл) перемешивают в течение ночи при 80°C. Органический растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+NH<sub>3</sub>).

Выход: 290 мг (60%) ESI-МС:  $m/z=209$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,35 мин (Метод 11)

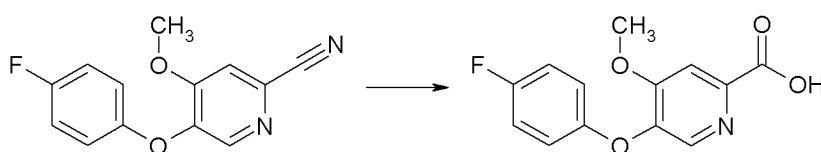
#### 5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил



5-Фтор-4-метокси-пиридин-2-карбонитрил (1,00 г; 6,57 ммоль), 4-фторфенол (0,88 г; 7,89 ммоль) и карбонат калия (2,00 г; 14,46 ммоль) перемешивают в NMP при 105°C в течение 1,5 часа. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и экстрагируют при помощи EtOAc. Органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, отделяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в порошок с PE, фильтруют и сушат в сушильной печи при 60°C.

Выход: 1,54 г (96%) ESI-МС:  $m/z=245$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 1,03 мин (Метод 7)

#### 5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



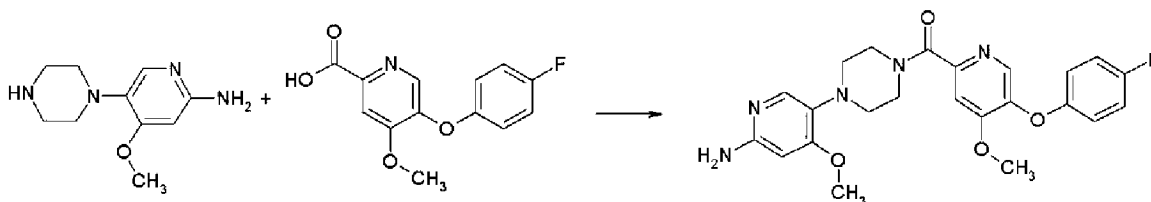
5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил (1,54 г; 6,31 ммоль) и NaOH (2 моль/л, водный раствор; 15,40 мл, 30,80 ммоль) перемешивают при 105°C в течение 10 часов. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и оставляют



выстаиваться в течение 3 дней. Полученный осадок фильтруют и растирают в порошок с водой. Реакционную смесь нагревают до 50°C и pH доводят до pH7 с использованием HCl (4 моль/л, водный раствор). Полученный осадок фильтруют, промывают при помощи EE и сушат в сушильной печи при 60°C.

Выход: 0,84 г (51%) ESI-МС:  $m/z=264$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,77 мин (Метод 7)

**5-{4-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонил]пиперазин-1-ил}-4-метоксипиридин-2-амин**



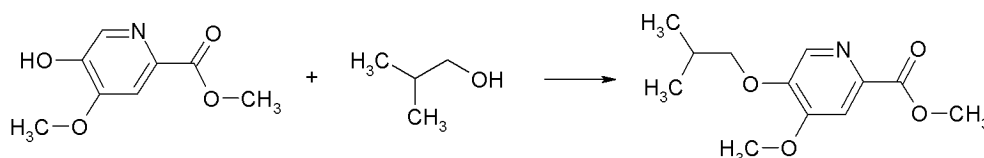
5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (0,40 г; 1,92 ммоль), NATU (0,75 г; 1,97 ммоль) и DIPEA (1,16 мл; 6,72 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляют 4-метокси-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (0,52 г; 1,98 ммоль) и реакционную смесь оставляют для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+NH<sub>3</sub>).

Выход: 0,31 г (36%) ESI-МС:  $m/z=454$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,88 мин (Метод 11)

**Альтернативное получение Соединения 39**

**4-Метокси-5-{1-[4-метокси-5-(2-метилпропокси)пиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}-пиридин-2-амин трифторуксусная кислота**

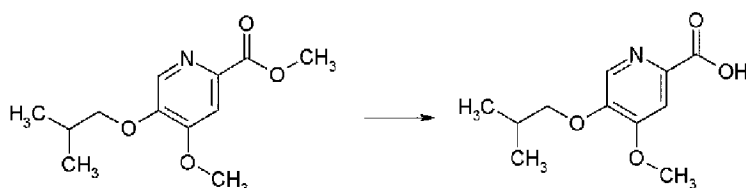
**Метил-4-метокси-5-(2-метилпропокси)пиридин-2-карбоксилат**



Метил-5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоксилат (0,40 г, 2,18 ммоль), 2-метилпропан-1-ол (0,40 мл, 4,37 ммоль) и TPP (1,72 г, 6,55 ммоль) в THF перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и добавляют DTAD (1,51 г; 6,55 ммоль). Через 30 минут реакционную смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+TFA).

Выход: 0,30 г (57%) ESI-МС:  $m/z=240$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,85 мин (Метод 7)

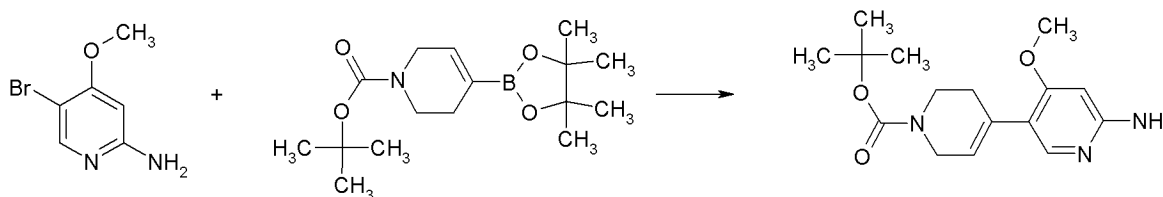
**4-Метокси-5-(2-метилпропокси)пиридин-2-карбоновая кислота**



Метил-4-метокси-5-(2-метилпропокси)пиридин-2-карбоксилат (0,30 г; 1,25 ммоль) и NaOH (4 моль/л, водн. раствор; 0,47 мл; 1,88 ммоль) в MeOH (8 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. pH реакционной смеси нейтрализуют с использованием HCl (4 моль/л; водн. раствор) и растворители удаляют при пониженном давлении. К остатку добавляют DCM и небольшое количество MeOH. Нерастворимое вещество отфильтровывают и маточную жидкость удаляют при пониженном давлении. Остаток используют без дополнительной очистки.

Выход: 0,20 г (71%) ESI-МС:  $m/z=226$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,76 мин (Метод 7)

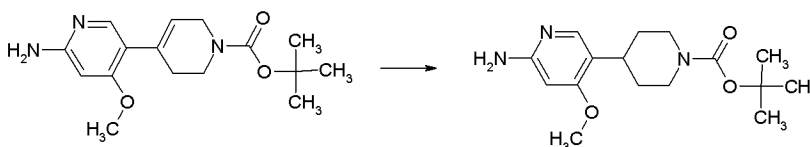
***трет*-Бутил 6-амино-4-метокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат**



Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. 5-Бром-4-метоксипиридин-2-амин (7,40 г; 32,80 ммоль), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (11,16 г; 36,08 ммоль) и карбонат натрия (2 моль/л, водн. раствор; 65,60 мл; 131,21 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) продувают аргоном. Через 5 минут добавляют Xphos 2-го поколения (0,77 г; 0,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи в герметично закрытом сосуде при 100°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток поглощают в воду и экстрагируют несколько раз при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH).

Выход: 9,69 г (97%) ESI-МС:  $m/z=306$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,83 мин (Метод 10)

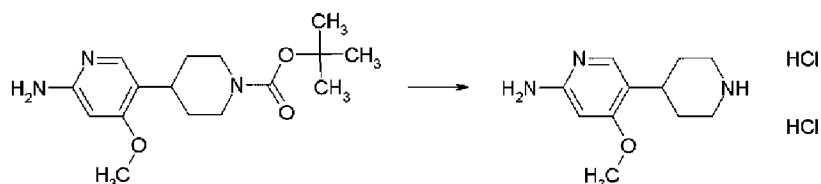
***трет*-Бутил 4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-пиперидин-1-карбоксилат**



В атмосфере водорода (аппарат Парра; 50 ф/дюйм<sup>2</sup>(3,515 кг/см<sup>2</sup>)) *трет*-бутил 6-амино-4-метокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат (5,11 г; 16,73 ммоль) и Pd/C (10%; 0,60 г) в MeOH (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 41,5 часа. Добавляют два раза дополнительное количество катализатора и реакционную смесь снова гидрируют. После удаления катализатора фильтрованием маточную жидкость концентрируют при пониженном давлении. Продукт используют без дополнительной очистки.

Выход: 4,71 г (92%) ESI-МС:  $m/z=308$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,82 мин (Метод 10)

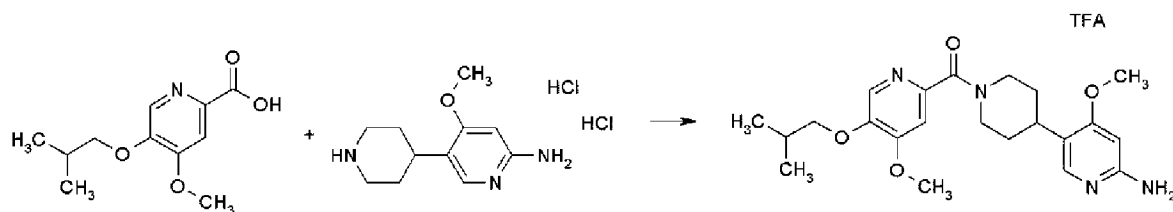
**4-Метокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид**



*tert*-Бутил 4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-пиперидин-1-карбоксилат (6,90 г; 22,45 ммоль) и HCl (4 моль/л; раствор в 1,4-диоксане; 69,00 мл; 224,47 ммоль) в DCM (89,70 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в порошок с ЕЕ и фильтруют. Продукт используют без дополнительной очистки.

Выход: 5,30 г (84%) ESI-МС:  $m/z=208$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,66 мин (Метод 11)

#### 4-Метокси-5-{1-[4-метокси-5-(2-метилпропокси)пиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}-пиридин-2-амин трифторуксусная кислота



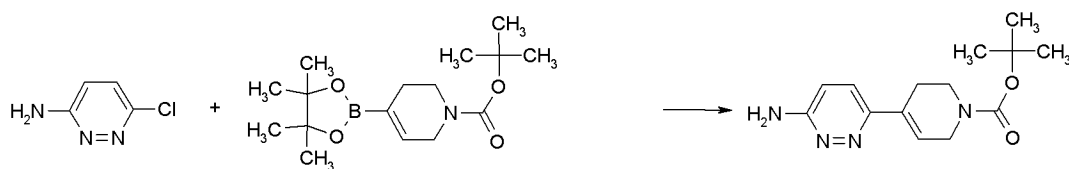
4-Метокси-5-(2-метилпропокси)пиридин-2-карбоновую кислоту (80 мг; 0,36 ммоль), 4-метокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид (96 мг; 0,36 ммоль), DIPEA (0,24 мл; 1,42 ммоль) и HATU (149 мг; 0,39 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+TFA).

Выход: 0,11 г (72%) ESI-МС:  $m/z=415$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,80 мин (Метод 7)

#### Альтернативное получение Соединения 17

#### 6-{1-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонил]-пиперидин-4-ил}пиридазин-3-амин

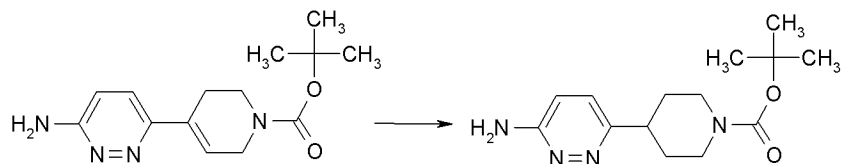
*tert*-Бутил 4-(6-аминопиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат



Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. 6-Хлорпиридазин-3-амин (5,20 г; 40,14 ммоль), *tert*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (13,65 г; 44,15 ммоль) и карбонат натрия (2 моль/л, водн. раствор; 80,28 мл; 160,56 ммоль) в 1,4-диоксане (350 мл) продувают аргоном. Через 5 минут добавляют Xphos 2-го поколения (0,95 г; 1,20 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи в герметично закрытом сосуде при 100°C. Реакционную смесь фильтруют и

концентрируют при пониженном давлении. Остаток поглощают в MeOH, осаждают водой и фильтруют. Полученный осадок сушат в сушильной печи при 50°C. Продукт используют без дополнительной очистки.

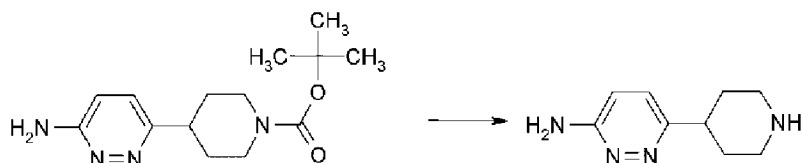
Выход: количественный ESI-МС:  $m/z=277$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,78 мин (Метод 10)  
***трет*-Бутил 4-(6-аминопиридазин-3-ил)-пиперидин-1-карбоксилат**



В атмосфере водорода (аппарат Парра; 4 бар) *трет*-бутил 4-(6-аминопиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилат (4,85 г; 17,55 ммоль) и Pd/C (10%; 0,50 г) в MeOH (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. После удаления катализатора фильтрованием маточную жидкость концентрируют при пониженном давлении. Продукт используют без дополнительной очистки.

Выход: количественный ESI-МС:  $m/z=279$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,86 (способ 11)

#### **6-(Пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин**

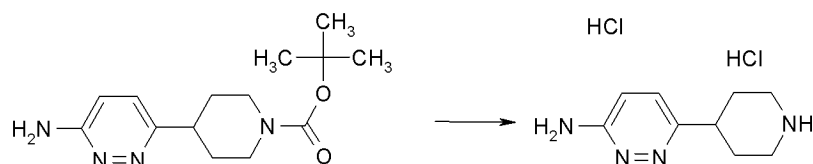


*трет*-Бутил 4-(6-аминопиридазин-3-ил)-пиперидин-1-карбоксилат (4,89 г; 17,55 ммоль) перемешивают в течение 1 часа в TFA (20 мл; 259,25 ммоль). Растворитель выпаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH+NH<sub>3</sub>).

Выход: количественный ESI-МС:  $m/z=179$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): пик введенной пробы (метод 11)

Альтернативно используемый амин:

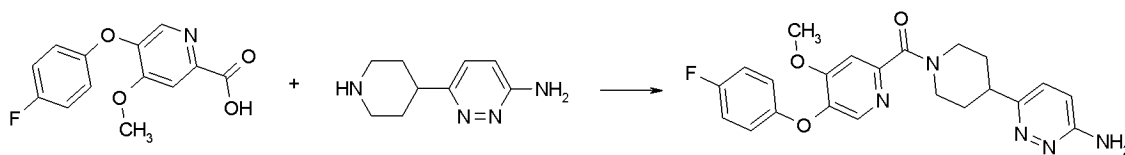
#### **6-(Пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид**



Реакцию осуществляют в атмосфере азота. *трет*-Бутил 4-(6-аминопиридазин-3-ил)-пиперидин-1-карбоксилат (1,00 г; 3,59 ммоль) и HCl (4 моль/л, раствор в 1,4-диоксане; 2,96 мл; 11,84 ммоль) в ACN (6 мл) перемешивают при 35°-40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют изопропилацетатом. После перемешивания в течение 10 минут полученный осадок отфильтровывают и сушат в сушильной печи при 45°C.

Выход: количественный ESI-МС:  $m/z=179$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,94 мин (Метод 14)

**6-{1-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}пиридазин-3-амин**

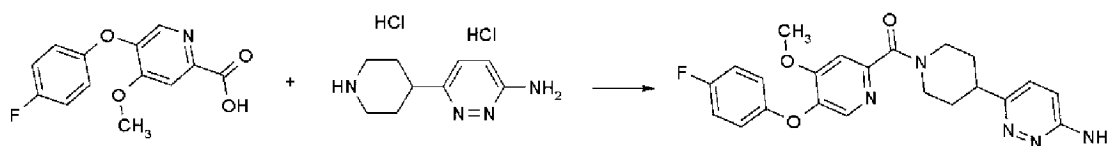


5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (0,70 г; 2,66 ммоль), НАТУ (1,52 г; 3,99 ммоль) и DIPEA (1,83 мл; 10,64 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивают в течение 30 минут. Добавляют 6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (0,71 г; 3,98 ммоль) и реакционную смесь оставляют для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+TFA). Для удаления трифторацетатной соли продукт поглощают в воду/EtOH (1,5/1) и растирают в порошок с полимер-связанным бикарбонатом. После перемешивания в течение 30 минут смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 180 мг (16%) ESI-МС:  $m/z=424$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,77 мин (Метод 7)

Альтернативно, указанное в заголовке соединение можно получить следующим образом:

**6-{1-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}пиридазин-3-амин**



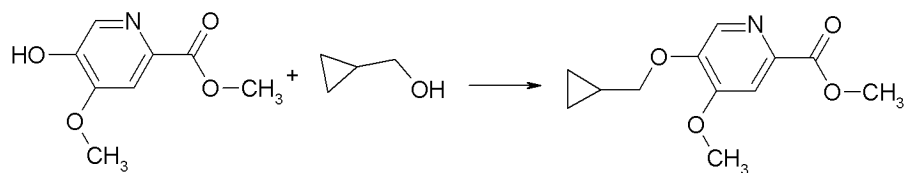
5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (0,50 г; 1,90 ммоль) и CDI (0,46 г; 2,85 ммоль) в NMP (1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют 6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид (0,52 г; 2,09 ммоль) и DIPEA (0,99 мл; 5,70 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют при помощи EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над  $MgSO_4$  и фильтруют. Маточную жидкость концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH). Целевые фракции концентрируют при пониженном давлении и обрабатывают ACN/этиловым эфиром с получением указанного в заголовке продукта в твердой форме.

Выход: 0,27 г (34%) ESI-МС:  $m/z=424$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,49 мин (Метод 1)

**Альтернативное получение Соединения 37**

**5-{1-[5-(Циклопропилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}-4-метоксипиридин-2-амин**

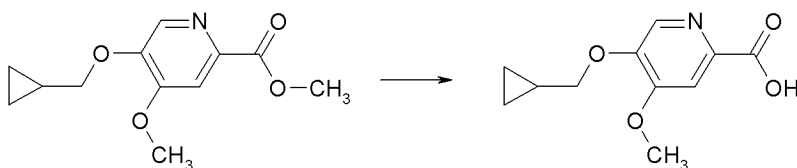
**Метил 5-(циклопропилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбоксилат**



Метил 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоксилат (0,20 г; 1,09 ммоль) и циклопропилметанол (88 мкл; 1,09 ммоль) в THF (3 мл) охлаждают на ледяной бане. Добавляют TPP (0,32 г; 1,20 ммоль) и DTAD (0,28 г; 1,20 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+TFA).

Выход: 0,18 г (70%) ESI-МС:  $m/z=238$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,41 мин (Метод 12)

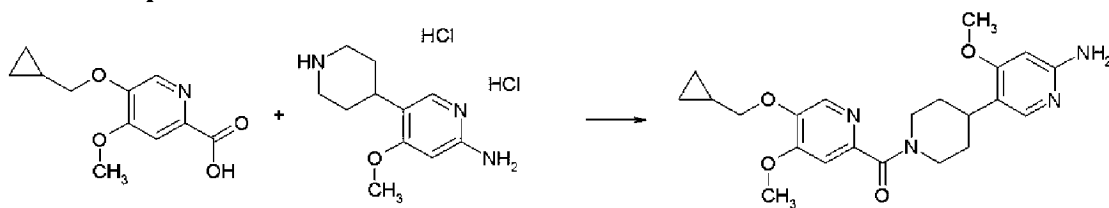
#### 5-(Циклопропилметокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота



Метил 5-(циклопропилметокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоксилат (0,18 г; 0,76 ммоль) и NaOH (4 моль/л, водн. раствор; 0,50 мл; 2,00 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток поглощают в воду и промывают при помощи EtOAc. К водному слою добавляют HCl (4 моль/л, водн. раствор; 0,5 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Продукт используют без дополнительной очистки.

Выход: 0,13 г (74%) ESI-МС:  $m/z=224$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,30 мин (Метод 12)

#### 5-{1-[5-(Циклопропилметокси)-4-метокси-пиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}-4-метокси-пиридин-2-амин



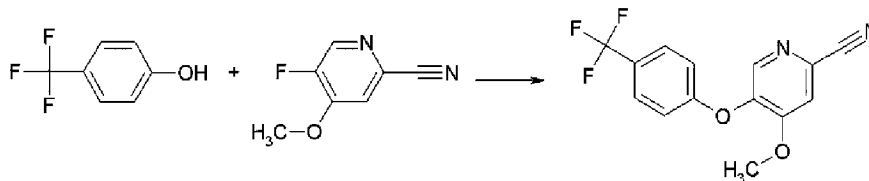
5-(Циклопропилметокси)-4-метокси-пиридин-2-карбоновую кислоту (50 мг; 0,22 ммоль), 4-метокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид (63 мг; 0,22 ммоль), DIPEA (193 мкл; 1,12 ммоль) и HATU (94 мг; 0,25 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+NH<sub>3</sub>).

Выход: 45 мг (49%) ESI-МС:  $m/z=413$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,87 мин (Метод 11)

#### Альтернативное получение Соединения 90

#### 6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин трифторуксусная кислота

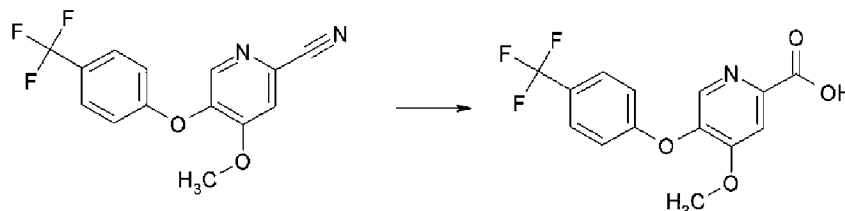
#### 4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонитрил



5-Фтор-4-метокси-пиридин-2-карбонитрил (4,69 г; 30,84 ммоль), 4-трифторметилфенол (5,00 г; 30,84 ммоль) и карбонат калия (6,39 г; 46,27 ммоль) перемешивают в DMSO при 110°C в течение 1 часа. Реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры и разбавляют водой. Полученный осадок фильтруют, промывают водой и сушат в сушильной печи при 50°C.

Выход: 7,40 г (82%) ESI-МС:  $m/z=295$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 1,08 мин (Метод 10)

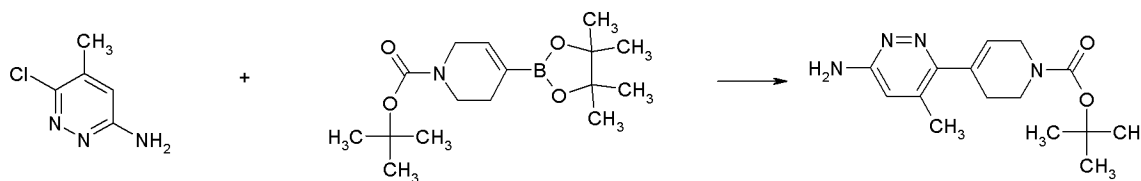
#### 4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбоновая кислота



4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонитрил (7,40 г; 25,51 ммоль) и NaOH (4 моль/л, водн. раствор; 31,44 мл, 125,75 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры и органический растворитель выпаривают. Оставшийся растворитель разбавляют водой и доводят до pH 3 с использованием HCl (4 моль/л, водн. раствор). Полученный осадок фильтруют и сушат в сушильной печи при 50°C.

Выход: 6,80 г (51%) ESI-МС:  $m/z=314$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,87 мин (Метод 10)

#### *трет*-Бутил 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат

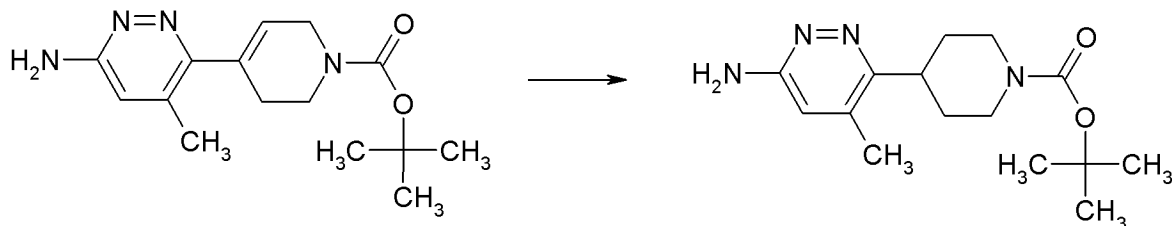


Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. 6-Хлор-5-метилпиридазин-3-амин (3,00 г; 20,90 ммоль), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (7,11 г; 22,98 ммоль) и карбонат натрия (2 моль/л, водн. раствор; 41,79 мл; 83,58 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) продувают аргоном. Через 5 минут добавляют Xphos 2-го поколения (0,49 г; 0,63 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи в герметично закрытом сосуде при 100°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток поглощают в воду и экстрагируют несколько раз при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывают

насыщенным соевым раствором, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH).

Выход: 5,20 г (86%) ESI-МС:  $m/z=291$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $R_t(\text{ВЭЖХ})$ : 0,79 мин (Метод 10)

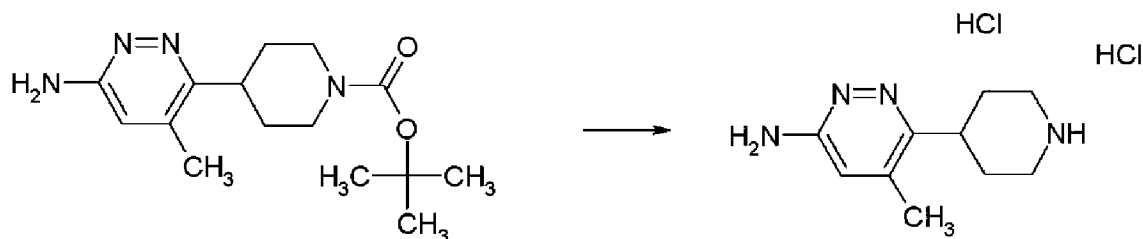
***tert*-Бутил 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



В атмосфере водорода (аппарат Парра; 50 ф/дюйм<sup>2</sup>(3,515 кг/см<sup>2</sup>)) *tert*-бутил 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилат (5,20 г; 17,91 ммоль) и Pd/C (10%; 0,75 г) в MeOH (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 17 часов. После удаления катализатора фильтрованием маточную жидкость концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 5,00 г (96%) ESI-МС:  $m/z=293$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $R_t(\text{ВЭЖХ})$ : 0,79 мин (Метод 10)

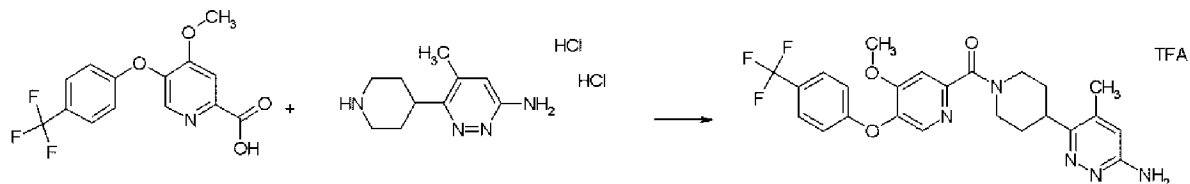
**5-Метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид**



*tert*-Бутил 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (4,91 г; 16,79 ммоль) и HCl (4 моль/л; раствор в 1,4-диоксане; 73,65 мл; 251,90 ммоль) в 1,4-диоксане (34,37 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в порошок с EtOAc и фильтруют. Продукт используют без дополнительной очистки.

Выход: количественный ESI-МС:  $m/z=193$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $R_t(\text{ВЭЖХ})$ : 0,59 мин (Метод 11)

**6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин трифторуксусная кислота**



4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбоновую кислоту (0,12 г; 0,37 ммоль), NATU (0,15 г; 0,39 ммоль) и DIPEA (0,19 мл; 1,11 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивают в течение 30 минут. Добавляют 5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид (0,10 г; 0,38 ммоль) и реакционную смесь оставляют для



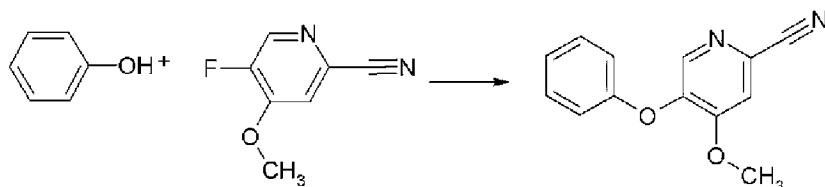
перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+TFA).

Выход: 0,12 г (55%) ESI-МС:  $m/z=488$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,86 мин (Метод 7)

#### Альтернативное получение Соединения 47

#### 5-Метокси-6-[1-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]пиридазин-3-амин

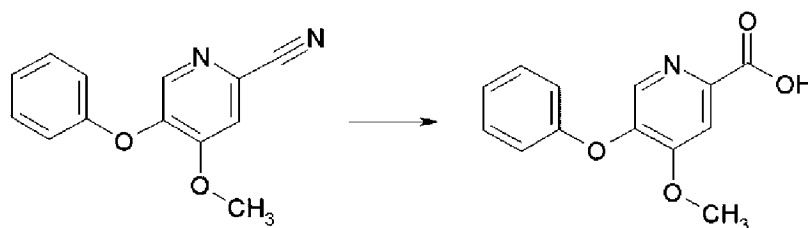
##### 4-Метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрил



5-Фтор-4-метокси-пиридин-2-карбонитрил (0,40 г; 2,63 ммоль), фенол (0,25 г; 2,66 ммоль) и карбонат калия (0,54 г; 3,91 ммоль) перемешивают в DMSO (10 мл) при 110°C в течение 2 часов. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и разбавляют водой. Водный слой экстрагируют несколько раз при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 0,55 г (92%) ESI-МС:  $m/z=227$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 1,01 мин (Метод 7)

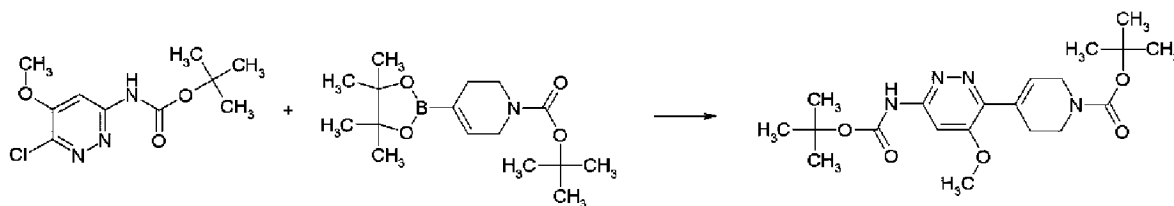
##### 4-Метокси-5-феноксипиридин-2-карбоновая кислота



4-Метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрил (0,54 г; 2,39 ммоль) и NaOH (4 моль/л, водн. раствор; 3,00 мл, 12,00 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и органический растворитель выпаривают. Оставшийся растворитель разбавляют водой и подкисляют до pH 3 с использованием HCl (4 моль/л, водн. раствор). Полученный осадок фильтруют и сушат в эксикаторе.

Выход: 0,30 г (51%) ESI-МС:  $m/z=246$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,72 мин (Метод 10)

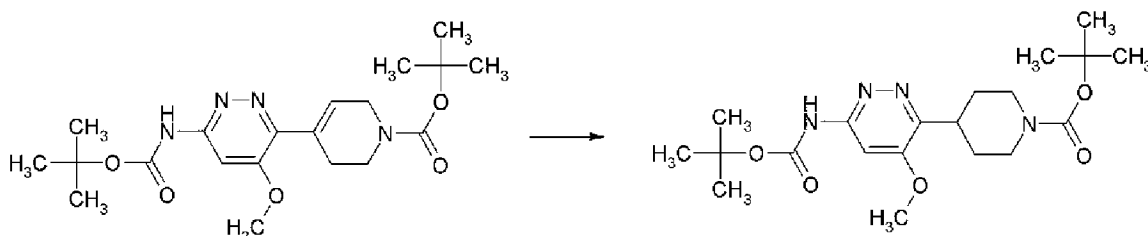
#### *трет*-Бутил 4-(6-{{*трет*-бутоксикарбонил}амино}-4-метоксипиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилат



Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. *трет*-Бутиловый эфир (6-хлор-5-метокси-пиридазин-3-ил)-карбаминовой кислоты (4,00 г; 15,40 ммоль), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (4,76 г; 15,40 ммоль) и карбонат натрия (2 моль/л, водн. раствор; 15,40 мл; 30,81 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) продувают аргоном. Через 5 минут добавляют Xphos 2-го поколения (1,26 г; 1,54 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи в герметично закрытом сосуде при 90°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток поглощают в EtOAc и промывают водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH).

Выход: 4,56 г (59%)

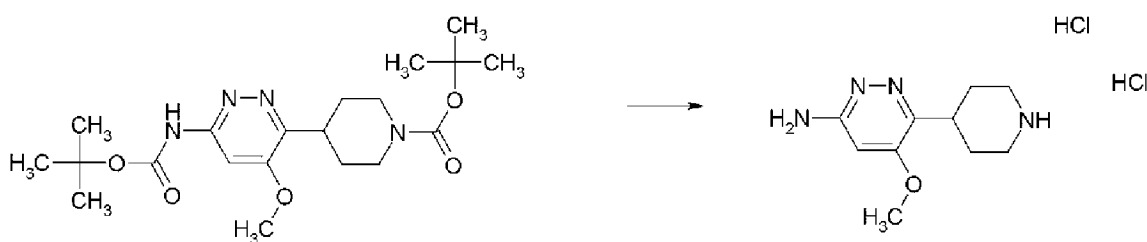
***трет*-Бутил 4-(6-{{(*трет*-бутоксикарбонил)амино}-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



В атмосфере водорода (аппарат Парра; 50 ф/дюйм<sup>2</sup>(3,515 кг/см<sup>2</sup>)) *трет*-бутил 4-(6-{{(*трет*-бутоксикарбонил)амино}-4-метоксипиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (4,55 г; 11,19 ммоль) и Pd/C (10%; 3,57 г) в MeOH (45,5 мл) перемешивают при 30°C в течение ночи. После удаления катализатора фильтрованием маточную жидкость концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 3,67 г (80%)

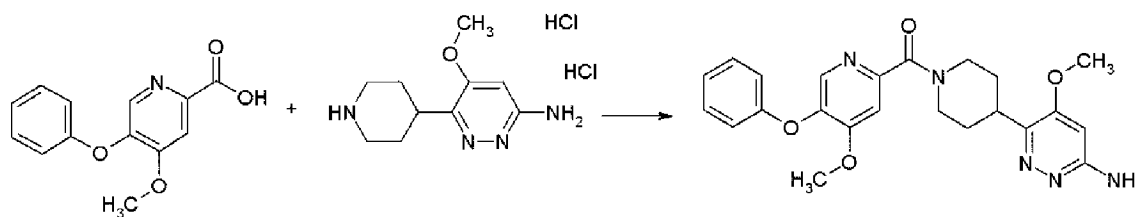
**5-Метокси-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид**



*трет*-Бутил 4-(6-{{(*трет*-бутоксикарбонил)амино}-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (3,67 г; 8,98 ммоль) и HCl (4 моль/л; раствор в 1,4-диоксане; 55,05 мл; 134,76 ммоль) в 1,4-диоксане (26,69 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в порошок с EtOAc и фильтруют. Продукт используют без дополнительной очистки.

Выход: 2,07 г (82%) ESI-МС:  $m/z=209$  [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,60 мин (Метод 11)

**5-Метокси-6-[1-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперидин-4-**

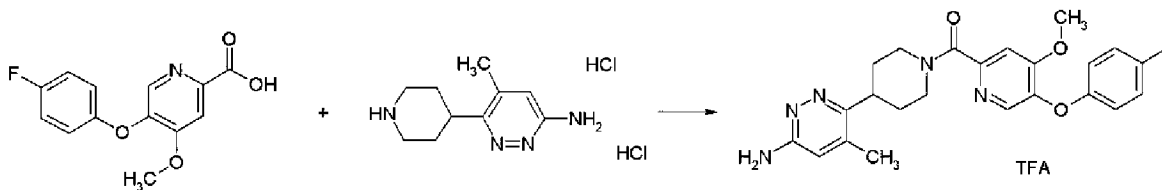
**ил]пиридазин-3-амин**

4-Метокси-5-феноксипиридин-2-карбоновую кислоту (0,10 г; 0,41 ммоль), HATU (0,16 г; 0,419 ммоль) и DIPEA (0,18 мл; 1,05 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивают в течение 30 минут. Добавляют 5-метокси-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид (0,12 г; 0,41 ммоль) и реакционную смесь оставляют для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+NH<sub>3</sub>).

Выход: 0,09 г (53%) ESI-МС: m/z=436 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,63 мин (Метод 13)

**Альтернативное получение Соединения 29**

**6-{1-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}-5-метилпиридазин-3-амин трифторуксусная кислота**

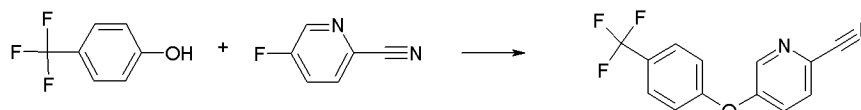


5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (60 мг; 0,23 ммоль), 5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид (60 мг; 0,23 ммоль) HATU (95 мг; 0,25 ммоль) и DIPEA (0,12 мл; 0,68 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+TFA).

Выход: 73 мг (59%) ESI-МС: m/z=438 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЭЖХ): 0,82 мин (Метод 7)

**Альтернативное получение Соединения 91**

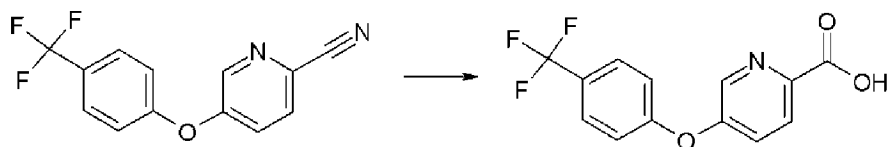
**5-Метокси-6-(1-{5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин трифторуксусная кислота**

**5-[4-(Трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонитрил**

2-Циано-5-фторпиридин (3,54 г; 28,99 ммоль), 4-трифторметилфенол (4,70 г; 28,99 ммоль) и карбонат калия (6,01 г; 43,49 ммоль) перемешивают в DMSO (150 мл) при 110°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют при помощи EtOAc. Органический слой промывают водой, отделяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: количественный ESI-МС:  $m/z=265$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 1,03 мин (Метод 10)

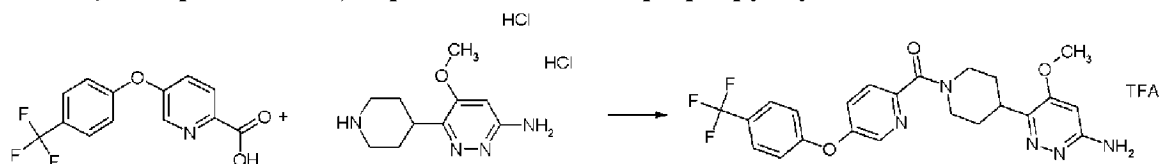
### 5-[4-(Трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбоновая кислота



5-[4-(Трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонитрил (3,87 г; 14,65 ммоль) и NaOH (4 моль/л, водн. раствор; 18,31 мл, 73,24 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток поглощают в воду и подкисляют до pH=3 с использованием HCl (4 моль/л, водн. раствор). Органический растворитель полностью выпаривают и полученный осадок фильтруют. Остаток поглощают в DCM, фильтруют и сушат в сушильной печи при 50°C.

Выход: количественный ESI-МС:  $m/z=284$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,68 мин (Метод 11)

### 5-Метокси-6-(1-{5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин трифторуксусная кислота

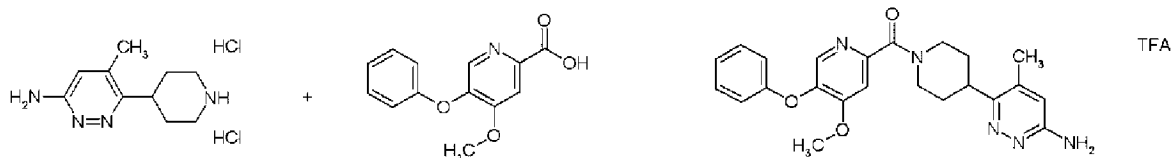


5-[4-(Трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбоновую кислоту (0,10 г; 0,35 ммоль), HATU (0,15 г; 0,39 ммоль) и DIPEA (0,19 мл; 1,11 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляют 5-метокси-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид (0,11 г; 0,37 ммоль) и реакцию оставляют для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+TFA).

Выход: 0,06 г (31%) ESI-МС:  $m/z=474$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,87 мин (Метод 7)

### Альтернативное получение Соединения 31

### 6-[1-(4-Метокси-5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]-5-метилпиридазин-3-амин трифторуксусная кислота



4-Метокси-5-феноксипиридин-2-карбоновую кислоту (60 мг; 0,23 ммоль), 5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид (55 мг; 0,23 ммоль), HATU (95 мг; 0,25 ммоль) и DIPEA (0,12 мл; 0,68 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ(ACN/вода+TFA).

Выход: 69 мг (57%) ESI-МС:  $m/z=420$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЭЖХ): 0,81 мин (Метод 7)

## ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

### Высокопроизводительный скрининговый анализ

Этот скрининговый анализ измеряет активацию TRPC6 (катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, субсемейство C, член 6) ионного канала путем добавления либо коммерчески доступного аналога DAG лиганда OAG (1-олеоил-2-ацетил-sn-глицерин), либо агониста TRPC6 1-[1-(4,5,6,7,8-пентагидроциклогепта[2,1-d]тиофен-2-илкарбонил)-4-пиперидил]-3-гидробензимидазол-2-она (GSK1702934A). В анализе используют FLIPR флуоресцентный кальциевый сенсор, краситель тетраакис(ацетоксиметилловый) эфир 4-(6-ацетоксиметокси-2,7-дифтор-3-оксо-9-ксантенил)-4'-метил-2,2'-(этилендиокси)дианилин-N, N,N',N'-тетрауксусной кислоты (Fluo4/AM), для определения изменения мембранного потенциала (FMP) от Molecular Devices, который представляет собой потенциал-чувствительный индикатор с гасителем флуоресценции. Изменения (повышения) потенциала концентрации кальция в внутриклеточной мембране, измеренные по увеличению флуоресцентного сигнала во время деполяризации мембраны, обеспечивают измерение активности канала.

Коммерчески доступную HEK293/TREx линию (Invitrogen) стабильно трансфицировали TRPC6 конструкцией и скринировали традиционным методом визуализации кальция для обнаружения клонов с экспрессией TRPC6 после стимуляции с использованием 1 мкг/мл тетрациклина. Эти клетки поддерживали в питательной среде, рекомендованной изготовителем, дополненной 100 мкг/мл гигромицина, для промотирования удерживания TRPC6 конструкции. После выращивания почти до конfluenceности клетки высевали при плотности  $\approx 35000$  клеток/лунка в 384-луночные CellBind планшеты (Corning) в присутствии 1 мкг/мл тетрациклина и давали им расти в течение 20-30 часов. Получали почти конfluenceнтный монослой. Питательную среду удаляли из лунок и клетки затем нагружали 25 мл Fluo4/AM, разведенным в растворе Рингера (6,5г NaCl, 0,42г KCl, 0,25г CaCl<sub>2</sub> и 0,2г бикарбоната натрия; pH 7,4), дополненном 1% Pluronic F-127 до конечной концентрации 0,5 мкМ, и инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре. Раствор красителя затем удаляли из клеток путем переворачивания планшетов, резко постукивая их, и заменяли на 25 мкл раствора Рингера. По прошествии  $\approx 0,5$  часа для восстановления после нагрузки клетки анализировали с использованием Hamamatsu FDSS 6000 системы, которая допускала освещение при 485 нм. Кадры получали при скорости 0,2 Гц. В процессе анализа планшеты непрерывно встряхивали, с перемешиванием лунок пипеткой после добавления каждого реагента. Для скринингового анализа 26 мкл разбавленного исходного раствора соединения (при 50 мкМ) добавляли в каждую лунку в течение 2 минут после получения короткой (4 кадра) базовой линии. 13 мкл раствора агониста, состоящего из 125 нМ GSK1702934A, разведенного в растворе Рингера с высоким содержанием Ca<sup>2+</sup> (содержащий 90 мМ Ca<sup>2+</sup>), затем добавляли в каждую лунку с достижением конечной концентрации 20 мМ Ca<sup>2+</sup> и 10 мкМ испытываемого соединения. Данные собирали в течение  $\approx 3$  минут после добавления раствора Рингера с высоким содержанием Ca<sup>2+</sup>.

Уровень флуоресценции для каждой лунки делили на исходную интенсивность флуоресценции для этой лунки и общий ответ определяли путем усреднения уровня флуоресценции последних 4 кадров, полученных в ходе эксперимента, за исключением конечного кадра. Каждый планшет содержал отрицательные и положительные контроли. Лунки с отрицательными контролями состояли из НЕК293/TREx TRPC6 клеток, на которые воздействовали аналитическим буфером и раствором агониста, но не испытываемым соединением. Положительный контроль состоял из лунок, включающих НЕК293/TREx TRPC6 клетки, на которые воздействовали 25 мкМ 3-[(2-хлорфенокси)метил]фенилпиперидилкетон (Chembridge), разведенным в растворе Рингера, и раствором агониста. Эти контроли определяли как ноль процентов и 100 процентов, соответственно, и интенсивность каждой лунки нормализовали к этим значениям.

IC50 значения определяли с использованием описанного выше флуоресцентного метода, за исключением того, что вместо испытания соединений при 10 мкМ соединения испытывали при конечных концентрациях 20 мкМ, 6,667 мкМ, 2,222 мкМ, 0,741 мкМ, 0,247 мкМ, 0,082 мкМ и 0,027 мкМ. При всех концентрациях соединения испытывали в трех повторах. Использовали стандартную программу для подгонки IC50 кривых.

Таблица 8

Антагонистические эффекты соединений по изобретению против TRPC6 (IC<sub>50</sub>)

Соединение №	TRPC6 IC <sub>50</sub> (нМ)
1	<27
2	<27
3	<27
4	<27
5	27
6	27
7	27
8	27
9	27
10	27
11	27
12	27
13	27
14	27
15	27
16	27

17	29
18	31
19	32
20	42
21	43
22	46
23	54
24	67
25	70
26	71
27	75
28	100
29	110
30	110
31	120
32	130
33	82
34	85
35	94
36	97
37	160
38	170
39	170
40	170
41	180
42	140
43	140
44	140
45	150
46	160
47	220
48	250

49	250
50	47
51	290
52	190
53	210
54	220
55	220
56	290
57	300
58	100
59	340
60	440
61	500
62	550
63	670
64	820
65	830
66	840
67	560
68	630
69	630
70	640
71	850
72	910
73	1300
74	1400
75	1500
76	1800
77	2200
78	2800
79	3700
80	<27



81	71
82	180
83	98
84	300
85	320
86	350
87	620
88	750
89	2100
90	364
91	414
92	635
93	595
94a	343
94b	351
95	445

Биологическая активность заявленных соединений также может быть показана с использованием пэтч-кламп анализа TRPC6.

### ***СПОСОБЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ***

Ингибирование TRPC6 является привлекательным средством для предотвращения и лечения различных заболеваний или состояний, которые усугубляются из-за активности TRPC6. Соединения, раскрытые в настоящей заявке, эффективно ингибируют активность TRPC6. В частности, соединения по изобретению являются селективными ингибиторами ионных каналов и обладают хорошей метаболической стабильностью в микросомах человека. Более конкретно, соединения по изобретению обладают очень хорошей активностью и селективностью в отношении канала TRPC6 по сравнению с другими каналами TRP, включая TRPC3, TRPC5 и TRPC7. Таким образом, соединения по изобретению полезны для лечения заболеваний и состояний, описанных в разделах “Предпосылки создания изобретения” и “Подробное описание изобретения”, включая следующие состояния и заболевания:

сердечные состояния (*например*, гипертрофия сердца), гипертензия (*например*, первичная или вторичная), легочная артериальная гипертензия (*например*, IPAH), нейродегенеративное заболевание или расстройство (*например*, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, амиотрофический боковой склероз (ALS) и другие мозговые нарушения, вызванные травмой или другими повреждающими факторами, включая старение), воспалительные заболевания (*например*, астма,

хроническое обструктивное заболевание легких, ревматоидный артрит, остеоартрит, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз и расстройства иммунной системы), преэклампсия и индуцированная беременностью гипертензия, заболевания почек (фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, диабетическая нефропатия, почечная недостаточность, терминальная хроническая почечная недостаточность, липоидный нефроз), ишемия или ишемическое реперфузионное повреждение, рак, IPF (идиопатический фиброз легких), ARDS (острый респираторный дистресс-синдром) и диабетические метаболические расстройства, такие как диабет. Способы профилактики или лечения любого из перечисленных выше или ниже заболеваний и состояний включают лечение любого из симптомов, связанных с этими заболеваниями или состояниями. Например, способы лечения заболеваний почек предусматривают лечение симптомов, включая, но не ограничиваясь этим, вторичную гипертензию, протеинурию, липидурию, гиперхолестеринемию, гиперлипидемию и нарушения свертываемости крови.

Из-за важной роли, которую регулирование кальция играет во многих клеточных процессах, включая клеточную активацию, перестройку цитоскелета, экспрессию генов, клеточный трафик и апоптотическую гибель клеток, дисгомеостаз кальция вовлечен во многие заболевания и расстройства. Эти заболевания и расстройства включают неврологические и нейродегенеративные заболевания и расстройства; воспалительные заболевания и расстройства, такие как воспалительное заболевание кишечника и болезнь Крона; заболевание почек, такое как гиперкальциемия, камни в почках и поликистоз почек; метаболические заболевания и расстройства, включая ожирение и диабет; заболевания и расстройства печени и почек; хроническое почечное заболевание, сердечно-сосудистые заболевания и расстройства, включая гипертензию; респираторные заболевания, включая COPD, IPAH, астму и эмфизему; и раковые заболевания, включая раковые заболевания головного мозга, молочной железы, почек, шейки матки, предстательной железы, желудочно-кишечного тракта (например, гастральный рак или рак желудка), кожи и эпителия.

Эти расстройства хорошо изучены у человека, но также существуют с аналогичной этиологией у других млекопитающих, и их можно лечить фармацевтическими композициями по настоящему изобретению.

Соответственно, соединение по изобретению, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, опосредованного TRPC6, включая заболевания и расстройства, которые указаны выше и в разделах “Предпосылки создания изобретения” и “Подробное описание изобретения”.

Для терапевтического применения соединения по изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции в любой обычной фармацевтической лекарственной форме любым общепринятым способом. Обычные лекарственные формы типично включают фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для конкретной

выбранной лекарственной формы. Пути введения включают, но не ограничиваются этим, внутривенное, внутримышечное, подкожное, интрасиновиальное введение, введение посредством инфузии, сублингвальное, трансдермальное, пероральное, местное введение или введение путем ингаляции. Предпочтительными способами введения являются пероральный и внутривенный.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с адьювантами, которые повышают стабильность ингибиторов, облегчают введение фармацевтических композиций, содержащих их в некоторых вариантах осуществления, обеспечивают повышенное растворение или диспергирование, повышают ингибирующую активность, обеспечивают вспомогательную терапию и т.п., включающей другие активные ингредиенты. В одном варианте осуществления, например, можно вводить несколько соединений по настоящему изобретению. Преимущественно такие комбинированные терапии используют более низкие дозы традиционных терапевтических средств, таким образом избегая возможной токсичности и побочных эффектов, возникающих, когда эти средства используются в качестве монотерапии. Соединения по изобретению могут быть физически объединены с обычными терапевтическими средствами или другими адьювантами в одну фармацевтическую композицию. Предпочтительно, соединения затем можно вводить вместе в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, включающие такие комбинации соединений, содержат по меньшей мере около 5%, но более предпочтительно по меньшей мере около 20% соединения по изобретению (масс./масс.) или его комбинации. Оптимальный процент (масс./масс.) соединения по изобретению может варьироваться, и его определение находится в компетенции специалистов в данной области. Альтернативно, соединения по настоящему изобретению и обычные терапевтические средства или другие адьюванты можно вводить отдельно (либо последовательно, либо параллельно). Раздельное введение обеспечивает большую гибкость схемы введения.

Как указано выше, лекарственные формы соединений по настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемые носители и адьюванты, известные специалистам в данной области техники и подходящие для лекарственной формы. Эти носители и адьюванты включают, например, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, буферные вещества, воду, соли или электролиты и вещества на основе целлюлозы. Предпочтительные лекарственные формы включают таблетку, капсулу, каплету, жидкость, раствор, суспензию, эмульсию, пастилки, сироп, восстанавливаемый порошок, гранулу, суппозиторий и трансдермальный пластырь. Способы получения таких лекарственных форм известны (см., например, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Уровни и потребность во введении доз соединений по настоящему изобретению может выбрать специалист в данной области из доступных способов и методик, подходящих для конкретного пациента. В некоторых вариантах осуществления

уровни доз варьируются от 1 до 1000 мг/доза для пациента с массой тела 70 кг. Хотя одной дозы в день может быть достаточно, можно вводить до 5 доз в день. Для пероральных доз может потребоваться до 2000 мг/день. Как будет понятно специалисту в данной области, могут потребоваться более низкие или более высокие дозы в зависимости от конкретных факторов. Например, конкретные схемы введения и лечения будут зависеть от таких факторов, как общий профиль здоровья пациента, тяжесть и течение расстройства или предрасположенность к нему пациента, а также мнение лечащего врача.

Соединения по изобретению можно использовать отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств могут включать следующие:

антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB)), такие как кандесартан, эпросартан, кандесартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан, телмисартан, валсартан, азилсартан и медоксомил;

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, моэксиприл и периндоприл);

противодиабетические средства, такие как ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, миглитол и акарбоза), аналоги амилина (например, прамлинтид), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (например, алоглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин), миметики инкретина (например, лираглутид, экзенатид, дулаглутид, албиглутид и ликсисенатид), инсулин, меглитиниды (например, репаглинид и натеглинид), бигуаниды (например, метформин); ингибиторы SGLT-2 (например, канаглифлозин, эмпаглифлозин и дапаглифлозин), сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, глимепирид, глибурид, глипизид, глибурид, толазамид и толбутамид) и тиазолидиндионы (например, розиглитазон и пиоглитазон);

бронходилататоры, включая бета-агонисты короткого и длительного действия (например, альбутерол, левальбутерол, сальметерол, формотерол и арформотерол) и антихолинергические средства короткого и длительного действия (ипратропиум, тиотропиум, умеклидиниум, гликопирролат и аклидиниум);

стероиды, такие как флутиказон и будесонид.

Когда их используют в качестве комбинированного лечения в виде фармацевтической комбинации, соединения по изобретению и одно или несколько дополнительных средств можно вводить в одной и той же лекарственной форме или в разных лекарственных формах. Соединения по изобретению и одно или несколько дополнительных средств можно вводить одновременно или отдельно, как часть схемы лечения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:
  - [4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанола,
  - [4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанола,
  - [4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанола,
  - [4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанола,
  - [4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанола,
  - [4-(6-Амино-4-этоксипиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)-пиридин-2-ил]-метанола,
  - 5-Этоксипиридин-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин, и
  - 6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин.
2. Соединение по п.1, представляющее собой [4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол.
3. Соединение по п.1, представляющее собой [4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанола.
4. Соединение по п.1, представляющее собой [4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фтор-фенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанол.
5. Соединение по п.1, представляющее собой [4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанол.
6. Соединение по п.1, представляющее собой [[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанол.
7. Соединение по п.1, представляющее собой [4-(6-Амино-4-этоксипиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)-пиридин-2-ил]-метанол.
8. Соединение по п.1, представляющее собой 5-Этоксипиридин-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин.
9. Соединение по п.1, представляющее собой 6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин.
10. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из п.п.1-9.
11. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из п.п.1-9, или его фармацевтически приемлемую соль по п.10, и, необязательно, фармацевтически приемлемый наполнитель.

12. Применение соединения по любому из п.п.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли по п.10 для лечения заболевания или расстройства, которое можно облегчить путем ингибирования TRPC6, где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из гипертрофии сердца, ишемии, ишемического реперфузионного повреждения, гипертензии, легочной артериальной гипертензии, идиопатической легочной артериальной гипертензии, рестеноза, хронического обструктивного заболевания легких, кистозного фиброза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, амиотрофического бокового склероза (ALS), индуцированных травмами мозговых нарушений, астмы, хронического обструктивного заболевания легких, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, мышечной дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна, преэклампсии и индуцированной беременностью гипертензии, неалкогольного стеатогепатита, липоидного нефроза, фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), нефротического синдрома, диабетической нефропатии или диабетического почечного заболевания (DKD), хронического заболевания почек, почечной недостаточности, терминальной хронической почечной недостаточности, ишемии или ишемического реперфузионного повреждения, рака, IPF (идиопатического фиброза легких), ARDS (острого респираторного дистресс-синдрома), эмфиземы и диабета.

По доверенности

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202092013**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

*C07D 401/14 (2006.01)*  
*A61K 31/497 (2006.01)*  
*A61P 9/00 (2006.01)*  
*A61P 25/00 (2006.01)*  
*A61P 29/00 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*A61P 11/00 (2006.01)*  
*A61P 13/00 (2006.01)*  
*A61P 19/00 (2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07D 401/00, 401/14, A61K 31/00, 31/497, A61P 9/00, 25/00, 29/00, 35/00, 11/00, 13/00, 19/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
ESPACENET, EAPATIS, PATENSCOPE, REAXYS

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	EP 1 396 487 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 2004.03.10, весь документ	1-12
A	WO 2016/138114 A1 (GENENTECH INC; CONSTELLATION PHARMACEUTICALS INC) 2016.09.01, весь документ	1-12
A	WO 2014/191336 A1 (HOFFMANN LA ROCHE) 2014.12.04, весь документ	1-12

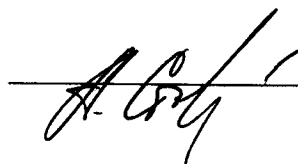
последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:  
«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом  
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **29/12/2020**

Уполномоченное лицо:  
Заместитель начальника Управления экспертизы  
Начальник отдела химии и медицины

 А.В. Чебан